

**MORPHOMETRISCHE UND CYTOPHOTOMETRISCHE
UNTERSUCHUNGEN AN DER SCHILDDRÜSE
NACH THYREOSTATIKA-THERAPIE**

Peter Damm

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. M. Eder

MORPHOMETRISCHE UND CYTOPHOTOMETRISCHE
UNTERSUCHUNGEN AN DER SCHILDDRÜSE NACH
THYREOSTATIKA-THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Peter Damm
aus
Bedekaspel

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. U. Löhrs
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 3. 1979



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Störungen des hormonalen Regelkreises der Schilddrüse.	4
2. <u>Material und Methoden</u>	5
2.1. Kerngrößenmessung	5
2.2. Herstellung der Ausstrichpräparate	7
2.3. Prinzip und Durchführung der Feulgen-Färbung	7
2.4. Cytophotometrische DNS- und Kernflächenbestimmungen an Ausstrichpräparaten	8
2.4.1. Normierung des 2C-Wertes	9
2.5. Bestimmung der Korrelation von DNS-Gehalt und Kernfläche	9
2.6. Bestimmung des Mitoseindex	9
2.7. Biometrische Versuchsauswertung	10
3. <u>Ergebnisse</u>	13
3.1. Ergebnisse der okularmikrometrischen Kernflächenbestimmungen an Paraffinschnitten	13
3.2. Ergebnisse der cytophotometrischen Kernflächenbestimmungen und DNS-Messungen an Ausstrichpräparaten	21
3.2.1. Kernflächenbestimmungen an Ausstrichpräparaten	21
3.2.2. Vergleich der okularmikrometrischen und cytophotometrischen Kernflächenbestimmungen	22
3.2.3. DNS-Messungen an Ausstrichpräparaten	25
3.3. Korrelation von DNS-Gehalt und Kernfläche	35
3.4. Mitose-Index der Strumen nach antithyreoidaler Therapie	38
3.5. Beziehung zwischen Menge bzw. Dauer der Thyreostatika-Applikation und Kernfläche	40

4.	<u>Diskussion</u>	42
5.	<u>Zusammenfassung</u>	49
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	51

1. Einleitung

Die Hyperthyreose ist eine chronische Erkrankung mit ungezügelter Produktion von Schilddrüsenhormonen. Viele Befunde sprechen dafür, daß es sich, abgesehen von autonomen Adenomen, bei einem großen Teil der Fälle um eine Autoimmunerkrankung handelt. Letztlich sind jedoch Ätiologie und Pathogenese noch ungeklärt. Für die Therapie ergibt sich daraus, daß alle Maßnahmen unverändert symptomatischer Natur sind. Ziel ist die Normalisierung des gesteigerten Hormonhaushaltes.

Die konservative Behandlung erfolgt heute vorwiegend mit den antithyreoidal wirksamen Thioharnstoffderivaten Carbimazol, Methimazol und Propylthiouracil (Abb.5). Diese Stoffgruppe blockiert chemisch die Thyroxinsynthese in der Schilddrüse. Übermäßiges Absinken des peripheren Hormonspiegels im Laufe einer thyreostatischen Therapie bewirkt gegenregulatorisch eine vermehrte Inkretion von thyreotropem Hormon (TSH). Dadurch wird das Follikel epithel, ähnlich wie nach Zufuhr dieses Hormons, zur Proliferation angeregt. Die Hyperplasie der Schilddrüse ist folglich als Anpassungsreaktion auf die chemische Blockade der Hormonsynthese zu deuten (15).

Dabei können erhebliche Epithelveränderungen auftreten. Diese bereits 1928 im Tierversuch beobachteten Epithelanomalien konnten nach Einführung der Thyreostatika in die Hyperthyreosetherapie auch beim Menschen bestätigt werden (11). In den histologischen Schnitten derartiger Strumen können adenomartige Epithelproliferate mikrofollikulärer und trabekulärer Struktur beobachtet werden, in denen vermehrt große und polymorphe, atypische Kerne auffallen.

Diese Epithelveränderungen bereiten in der cytologischen Diagnostik von Schilddrüsenpunktaten, aber auch in histologischen Präparaten, häufig Schwierigkeiten und können zu Verwechslungen mit Malignomen führen (18,27). Diese Kernatypien sind dabei oft stärker ausgeprägt als in differenzierten Carcinomen (7).

Über die Ursache dieser Kernveränderungen gibt es widersprüchliche Ansichten. Tatsache ist, daß Riesenkerne sowohl Zeichen

einer ungewöhnlichen Proliferationstendenz, d.h. eventuell Zeichen einer malignen Geschwulst, als auch Ausdruck einer besonderen funktionellen Beanspruchung sein können (14).

Ausgehend von den diagnostischen Schwierigkeiten wurde in der vorliegenden Arbeit durch morphometrische und cytophotometrische Untersuchungen versucht, die Thyreostatika-induzierten Schilddrüsenepithelveränderungen zu objektivieren und die Ursache für die Kernveränderungen zu ergründen.

Abb. 1a: Kern- und Strukturanomalien in der Schilddrüse nach Thyreostatika-Therapie.

(Fall 52: 2 Jahre Thyreostatika ohne Schilddrüsenhormon-Begleitmedikation). Vergrößerung ca. 330 x .

Abb. 1b: Gleiches Schilddrüsen-Präparat bei stärkerer Vergrößerung (ca. 528 x).

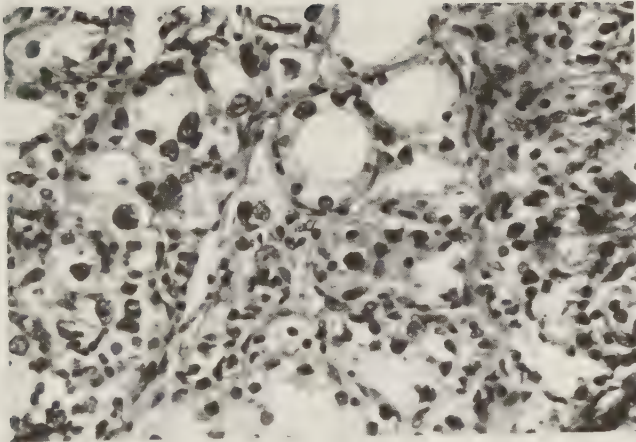


Abb. 1a:

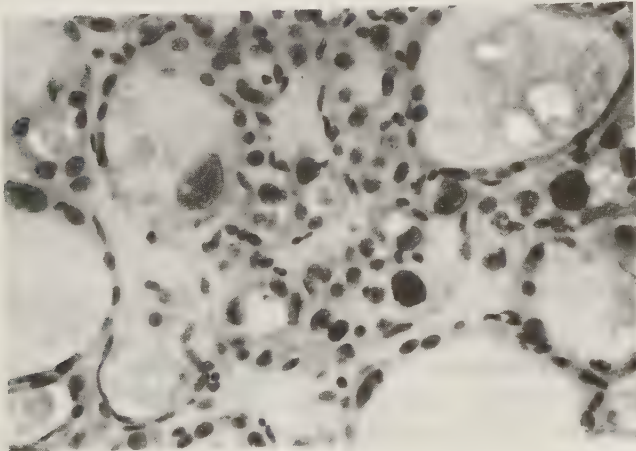


Abb. 1b:

1.1. Störungen des hormonalen Regelkreises der Schilddrüse

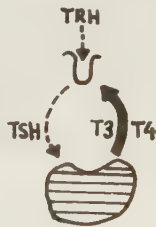
Die hormonale Aktivität der Schilddrüse wird direkt durch das im Hypophysenvorderlappen gebildete Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) gesteuert, dessen Produktion und Sekretion der Kontrolle des hypothalamischen Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) unterliegt.

Steuerungsgrößen dieses Regelkreises sind die freien Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4). Erhöhte Konzentrationen blockieren die hypophysäre TSH-Freisetzung, zu niedrige Spiegel steigern die TSH-Produktion und führen damit zu einer Korrektur des Hormonhaushaltes.



Euthyreose

Abb. 2



Hyperthyreose

Abb. 3



Hypothyreose infolge
Thyreostatikatherapie

Abb. 4

Bei e u t h y r e o t e r Stoffwechsella ge (Abb. 2) sind die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone sowie des TSH normal.

Bei H y p e r t h y r e o s e sind T3 und T4 erhöht, TSH ist vermindert (Abb. 3).

Bei H y p o t h y r e o s e infolge thyreostatischer Therapie (Abb. 4) führen die verminderten Hormonkonzentrationen über eine verstärkte TSH-Ausschüttung zur Proliferation des Schilddrüsen Gewebes.

2. Material und Methoden

Die morphometrischen und cytophotometrischen Untersuchungen wurden an insgesamt 102 Schilddrüsen-Operationspräparaten durchgeführt. Die Präparate wurden jeweils unmittelbar postoperativ den verschiedenen Präparationsverfahren zugeführt.

2.1. Kerngrößenmessung

Die Größe der Kerne wurde an $4\ \mu$ dicken, H.E.-gefärbten Paraffinschnitten bei 1000facher Vergrößerung an einem Leitz-Lichtmikroskop mit Okularmikrometerausrüstung (Objektiv 100/Ölimmersion, Okular 10x) durch Messung des größten Durchmessers bestimmt. Bei den wenigen stark entrundeten Kernformen wurde der Mittelwert aus größtem und kleinstem Durchmesser zur Kernflächenberechnung herangezogen. Mit Hilfe des so festgestellten Durchmessers wurde die Größe der Kernschnittfläche anhand der Flächenformel des Kreises (Fläche = $\pi \times r^2$) errechnet.

Diese Kerngrößenmessungen wurden an insgesamt 52 mit Methimazol oder Carbimazol (Tab.1) wegen Hyperthyreose vorbehandelten Schilddrüsen durchgeführt. Histologisch zeigten diese Fälle durchweg die Zeichen einer gesteigerten inkretorischen Aktivität, in einem Teil der Fälle das Bild für den Morbus Basedow charakteristischen Struma parenchymatosa.

Als Vergleichs- bzw. Kontrollkollektiv wurden Präparate von 50 klinisch euthyreoten Strumen herangezogen, die histologisch als typische normo- bis makrofollikuläre Kolloidstrumen klassifiziert worden waren.

Bei den b l a n d e n Strumen wurden die Durchmesser von 150 Epithelkernen pro Präparat in einem zufällig erfaßten Areal gemessen.

Bei den t h y r e o s t a t i s c h vorbehandelten Strumen erfolgte die Messung einmal an 100 Kernen aus unausgewählten Arealen.

Zusätzlich wurden im gleichen Präparat gezielt weitere 100 Kerne aus Epithelabschnitten gemessen, in denen eine überdurch-

schnittliche Kernvergrößerung mit ausgeprägten Kerngrößenschwan-
kungen und vermehrt Riesenkernen besonders augenfällig war.

Die Einzelmeßwerte wurden nach Größenklassen geordnet und deren
relative Häufigkeiten zur Erstellung von Histogrammen bestimmt.

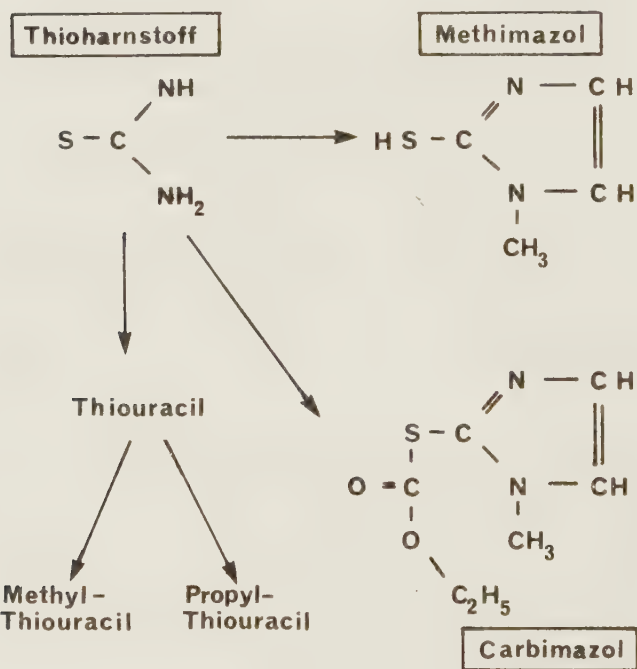


Abb.5: Alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten hyperthyreoten Strumen waren mit den Thioharnstoffderivaten Methimazol (Favistan^R) und Carbimazol (z.B. Carbimazol^R) behandelt worden. Carbimazol stellt ein Äthylcarboxylat des Methimazol dar, in das es intrakorporal umgewandelt wird (16).

2.2. Herstellung der Ausstrichpräparate

Thyreozytenkerne von 11 thyreostatisch behandelten hyperthyreoten Strumen und 8 blanden Strumen wurden auf ihren DNS-Gehalt untersucht.

Aus Mangel an Schilddrüsen mit histologischem Normalbild im Begutachtungsmaterial mußten, wie schon bei den morphometrischen Untersuchungen am Paraffinschnitt, als Vergleichsmaterial euthyreote Knotenstrumen herangezogen werden.

Die T h y r e o z y t e n - Ausstriche wurden durch unmittelbar postoperative Punktion von Schilddrüsenresektaten hergestellt. Das Aspirat wurde vorsichtig auf Objektträger ausgeblasen und mit einem geschliffenen Deckglas entsprechend der hämatologischen Ausstrichtechnik verteilt. Aspirierte Gewebsbröckchen wurden zwischen Objektträgern durch planparalleles Verschieben gleichmäßig ausgebreitet. Zur Vermeidung von Quetschartefakten geschah dies unter leichtem Druck.

Zusätzlich wurden L y m p h o z y t e n zur Bestimmung des sog. Lymphozytenstandards mit einem Ausstrich jeweils frisch gewonnenen peripheren menschlichen Blutes isoliert auf jeden Objektträger gebracht. Es wurde somit der Forderung entsprochen, daß sich Kontrollzellen mit bekanntem DNS-Gehalt und zu untersuchende Zellen auf dem gleichen Objektträger befinden müssen.

Das Resektionsmaterial wurde im Anschluß an die Punktion durch einen Längsschnitt nahe dem Punktionskanal zweigeteilt und die Schnittflächen histologisch aufgearbeitet. Auf diese Weise sollte möglichst identisches Gewebe zum Vergleich der an anderer Stelle beschriebenen okularmikrometrischen und cytophotometrischen Kernflächenbestimmungen gewonnen werden.

2.3. Prinzip und Durchführung der Feulgen-Färbung

Zur quantitativen Bestimmung der Zellkern-DNS wird die stöchiometrische Farbbindung an Nukleinsäuren ausgenutzt. Die von Feulgen (1924) erstmals beschriebene Reaktion beruht auf einer

Hydrolyse der Chromatinstrukturen, wodurch die Purinkörper aus dem Verband der Nukleinsäuren abgespalten und reduzierende Aldehydgruppen frei werden. Diese verbinden sich mit fuchsin-schwefeliger Säure zu einem intensiv rotvioletten Farbstoff (9).

Zur Feulgen-Färbung wurden die Ausstrichpräparate nach 24stündiger Fixierung in absolutem Methanol einer 10minütigen Hydrolyse in 1n HCL bei 60° C unterzogen.

Gefärbt wurde 60 Minuten lang mit auf 20° C erwärmtem Schiff'schem Reagens.

Anschließend wurden die Präparate in Kaliumdisulfitwasser differenziert und kurz mit Aqua dest. gespült.

Nach Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe und Xylolbehandlung wurden die Ausstrichpräparate mit Eukitt (O. Kindler) eingedeckt und lichtgeschützt verwahrt.

Auf identische Behandlung aller Präparate wurde Wert gelegt. Grundsätzlich wurden nur Zellkerne miteinander verglichen, die auf dem gleichen Objektträger gleichzeitig gefärbt waren.

2.4. Cytophotometrische DNS- und Kernflächenbestimmungen an Ausstrichpräparaten

Die Messung des DNS-Gehaltes sowie der Kernfläche erfolgte an dem mit einem PDP 8e - Computer gekoppelten Leitz-Mikroskop-Photometer MPV 2 durch Scannen in der Objektebene in 0,5 µm-Schritten (Objektiv PL Apo Oel 100/1.32, Meßblende 0,8 µ, Wellenlänge 546 nm, Filter SS 548-11) nach dem Photometrie-Programm "SEMPIC" (6).

Diese Daten wurden mit Hilfe eines weiteren Computers (Hewlett Packard) ausgewertet und in Form von Histogrammen graphisch dargestellt.

Pro Präparat wurden 100 Schilddrüsenepithelkerne gemessen, die beim systematischen Verschieben des Objektträgers mit dem Kreuztisch in einer Richtung in den Bereich des Meßstrahles gerieten.

An jeweils 20 Lymphozytenkernen des auf denselben Objektträger gebrachten Blutausstriches wurde der DNS-Gehalt bestimmt und

dessen Mittelwert als diploider DNS-Wert (2C) allen Messungen als Bezugswert (sog. Lymphozytenstandard) zugrundegelegt.

2.4.1. Normierung des 2C-Wertes

Da nicht alle Ausstrichpräparate in einem Arbeitsgang nach Feulgen gefärbt werden konnten, mußten die verschiedenzeitigen Färbungen in ihrer Intensität unterschiedlich ausfallen. Entsprechende Extinktionsänderungen führten zu unterschiedlichen Anordnungen des 2C-Wertes in den Histogrammen.

Aus Gründen der Übersicht und besseren Vergleichbarkeit wurde deshalb der mittlere DNS-Gehalt der Lymphozyten (2C-Wert) auf einen festen Wert (2C = 30AE) normiert und mit Hilfe eines Computerprogrammes die DNS-Werte der zugehörigen Epithelkerne entsprechend umgerechnet.

2.5. Bestimmung der Korrelation von DNS-Gehalt und Kernflächen

Zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen Fläche und DNS-Gehalt der Schilddrüsenepithelkerne wurden anhand der Einzelwerte dieser Größen die Regressionsgleichung und der Korrelationskoeffizient bestimmt sowie die aus jeweils 100 Wertepaaren errechneten Regressionsgeraden graphisch dargestellt (Computer der Firma Hewlett Packard).

Die Steigung dieser Geraden stellt ein Maß für die Korrelation von Kernfläche und DNS-Gehalt dar.

2.6. Bestimmung des Mitoseindex (MI)

An den histologischen Schnittbildern von 52 thyreostatisch behandelten Strumen wurde die Mitoserate durch Auszählung von jeweils 2000 Zellen in unterschiedlichen Arealen des gleichen Präparates bestimmt.

2.7. Biometrische Versuchsauswertung

Von allen untersuchten Parametern wurden Stichprobenumfang, Mittelwert und Standardabweichung errechnet.

Mittelwertsunterschiede wurden mit dem Student (t) - Test auf statistische Signifikanz geprüft (5). Dieser konnte angewendet werden, da die Häufigkeitsverteilungen weitgehend dem Verlauf Gauss'scher Normalverteilungen entsprachen.

Nr.	Pat.	Thyreostatika			Hormone	Kernfläche μ^2		Mitosen °/oo
		Art	Dauer	Dosis mg/lie		diffus	selekt.	
1	E.W. w	F	6Wo	100	-	26,2	38,3	0,7
2	A.R. w	F	4Wo	20	-	28,8	37,6	0,6
3	G.S. w	F	16Ta	80	-	30,5	35,5	1,5
4	P.M. m	F	4Wo	60	-	34,7	37,5	2,3
5	E.K. w	F	7Wo	80	-	30,0	37,7	0,7
6	B.K. w	F	1,5Wo	60	-	33,6	37,3	0
7	D.R. w	F	3,5Wo	45	+	31,2	39,8	0,6
8	B.L. w	F	2Mo	20	-	43,4	48,4	1,9
9	E.S. w	F	3,5Wo	30	-	43,2	49,4	0,7
10	M.K. w	F	4,5Wo	40	-	27,9	34,2	0
11	H.T. w	F	12Wo	30	+	30,4	38,3	1,7
12	W.B. w	F	6Mo	20	+	30,2	35,7	2,1
13	J.N. m	F	1Mo	80	-	35,5	46,7	3,5
14	E.W. m	F	6Mo	20	-	38,6	41,4	3
15	S.N. w	F	1Wo	100	-	36,2	34,9	1,5
16	E.R. w	F	4,5Wo	40	-	33,7	39,8	0,7
17	S.K. w	F	2Wo	80	-	32	35,5	1,4
18	E.K. w	F	1,5Wo	60	-	28,3	40,7	0,7
19	C.F. w	F	2Ja	50	-	30,7	35,7	0,8
20	M.K. w	F	1,5Wo	20	-	48,4	54,4	1,5
21	A.H. w	F	22Wo	20	-	33,1	44,5	0,7
22	E.D. w	F	1Wo	60	-	26,6	32,3	0
23	I.H. w	F	6Wo	20	+	31,8	38,2	3,4
24	A.P. w	F	2Wo	60	-	27,9	32,8	0
25	S.D. w	F	4Mo	70	-	37,6	41,5	2,6
26	E.H. w	F	2Ja	20	+	32,2	42,7	0,7
27	E.M. w	F	2,5Wo	20	-	33	36,2	0,6
28	L.L. w	F	2,5Wo	20	-	29,7	33,8	0
29	A.K. m	C	4Wo	15	-	41,6	46,5	0,6
30	A.F. w	C	4Wo	15	-	34,4	35,7	0,8
31	M.H. w	F	1,5Wo	40	-	25,6	32,7	0
32	H.G. w	F	1Wo	15	-	28	35,9	0,6
33	M.D. w	F	1Wo	15	-	27,3	39,4	1,5

Nr.	Pat.	<u>Thyreostatika</u>		Dosis mg/die	<u>Hormone</u>	Kernfläche μ^2		Mitosen °/oo
		Art	Dauer			diffus	selekt.	
34	F.E. w	F	2Wo	2o	-	35,5	38,5	0,7
35(9)	H.K. w	F	4Wo	4o	+	35,5	45,4	1,4
36(4)	O.K. w	F	4Wo	3o	+	30,2	54,6	1,3
37(11)	A.R. w	F	1,5Wo	45	-	28,7	39,3	1,3
38(8)	R.R. w	C	4Wo	4o	-	25	38,5	3,3
39(3)	A.P. w	F	5Wo	6o	+	32,8	39,3	0,7
40(2)	S.H. w	F	11Mo	1o	-	30,2	34,7	2,2
41(10)	A.L. w	C	7Mo	1o	+	26,8	35,5	0,7
42(7)	A.G. w	F	5Mo	2o	+	28,6	32,8	0,7
43	G.L. w	C	4Ta	3o	-	27,1	34,2	0
44(6)	H.R. w	F	4Mo	2o	+	29,9	44,2	0,6
45	C.W. w	F	2Wo	3o	-	26	33,5	0,5
46(1)	M.S. w	C	6Mo	1o	-	35,7	35,8	3,2
47(5)	E.B. w	C	2Wo	3o	-	34,1	45,6	0,6
48	R.S. w	F	1oTa	3o	-	24	33,8	0
49	M.B. w	C	2Wo	2o	-	25,8	46,1	0,6
50	S.F. w	C	3Mo	2o	-	27,8	31,1	0,7
51	E.P. w	F	2Wo	2o	-	45,8	52,3	1,1
52	K.L. w	F	2Ja	2o	-	32,8	62,4	0,2

Tab. 1: Okularmikrometrisch an Paraffinschnitten bestimmte mittlere Kernflächen von Epithelzellen aller hyperthyreoten Strumen nach thyreostatischer Therapie (n=52).
Selektiv: Kernmessung innerhalb ausgewählter Bezirke mit besonders deutlicher Epithelalteration (jeweils 100 Kerne).

Diffus: Messung in unausgewählten Abschnitten der jeweiligen Präparate (jeweils 100 Kerne).

In Klammern: Versuchsnummern der gleichzeitig cytophotometrisch untersuchten Strumen.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der okularmikrometrischen Kernflächenbestimmungen an Paraffinschnitten

Die Kerngrößen-Histogramme ergeben im allgemeinen eingipflige Häufigkeitsverteilungen mit einem dem Gauss'schen Typ entsprechenden Kurvenverlauf. Das Maximum der Kurve stellt die häufigste Kernklasse dar. In wenigen Fällen bildet sich ein kleiner zweiter Häufigkeitsgipfel.

	n	Kerne insges.	Kerne/ Präparat	Durchmesser μ		Kernfläche μ^2	
				diffus	selekt.	diffus	selekt.
Blande Strumen	50	7500	150	5,8 $\pm$ 0,4		264 $\pm$ 3,6	
Hyperth. Str.nach thyreost. Therapie	52	10400	200	6,3 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,6	320 $\pm$ 5,4	398 $\pm$ 6,6

Tab.2 : Mittlere Kerndurchmesser und Kernflächen von Epithelzellen blander (n=50) und thyreostatisch behandelter hyperthyreoter Strumen (n=52) bei okularmikrometrischer Messung an Paraffinschnitten.

Selektiv: Kernmessung innerhalb ausgewählter Bezirke mit besonders deutlicher Epithelalteration.

Diffus: Messung in unausgewählten Abschnitten der jeweiligen Präparate.

Bei den blenden Strumen (Kontrollen) zeigt sich ein monomorphes Zellbild mit uniformer Kerngrößenverteilung. Die Streuung der Kerngrößen ist gering, der Verlauf der Verteilungskurve entsprechend steil und schmal. Der durchschnittliche Kerndurchmesser beträgt $5,8 \pm 0,4 \mu$, die mittlere Kernfläche $26,4 \pm 3,6 \mu^2$ (Tab. 2, Kurve a in Abb. 6).

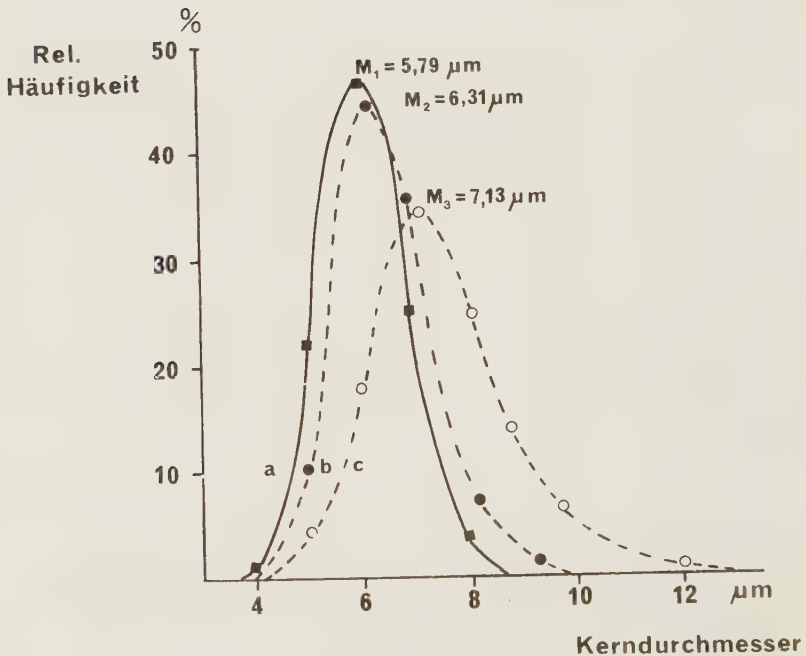


Abb. 6 : Häufigkeitsverteilung der mittleren Kerndurchmesser an Paraffinschnitten blander Strumen ($n=50$, Kurve a) und Strumen nach thyreostatischer Therapie ($n=52$) bei diffuser (Kurve b) und selektiver Messung (Kurve c).

Bei den thyreostatisch_vorbehandelten Strumen unterscheiden sich die Thyreozytenkerne in der Größenverteilung deutlich von denen der Kontrollstrumen. Zusätzlich werden erhebliche regionale Unterschiede deutlich:

Bereits bei Messung in unausgewählten Arealen wird eine deutliche Kernvergrößerung nachgewiesen (Tab. 2, Kurve b in Abb. 6). Sie stellt sich in einer Rechtsverschiebung der Verteilungskurve unter Beibehaltung der Kurvenform dar, d.h., das gesamte Kernkollektiv ist ungefähr in gleichem Maße vergrößert. Der mittlere Kerndurchmesser liegt bei $6,3 \pm 0,5 \mu$, die mittlere Kernfläche beträgt $32 \pm 5,4 \mu^2$. Mit einem durchschnittlichen Zuwachs des Durchmessers um 10% und der Fläche um 21% unterscheiden sich damit diese Thyreozytenkerne signifikant (1%-Niveau) von denen der Kontrollstrumen.

Noch deutlicher werden die Mittelwertsdifferenzen bei selektiver Messung in Arealen des gleichen Präparates mit besonders auffälligen Kernvergrößerungen (Tab. 2, Kurve c in Abb. 6). Die beträchtliche Anzahl überdurchschnittlich vergrößerter Kerne stellt sich in einer noch weiter nach rechts verschobenen, deutlich abgeflachten Verteilungskurve mit einem weit ausladenden rechten Kurvenschenkel dar (Abb. 8a-c). Der Kerndurchmesser liegt im Mittel bei $7,1 \pm 0,6 \mu$, die Kernfläche bei $39,8 \pm 6,6 \mu^2$.

Gegenüber den Zellkernen in weniger auffälligen Arealen des gleichen Präparates sind damit die Kerndurchmesser um durchschnittlich 13%, die Kernflächen um 24% vergrößert, gegenüber den Kontrollzellen sogar um 23 bzw. 51%.

Statistisch kann ein signifikanter Größenunterschied (1%-Niveau) zwischen den einzelnen Kernkollektiven (Kurven a,b,c in Abb. 6) nachgewiesen werden.

Insgesamt zeigt sich also gegenüber den blanden Strumen eine deutliche, aber regional stark schwankende Kernvergrößerung in den Follikelepithelien thyreostatisch behandelter Schilddrüsen.

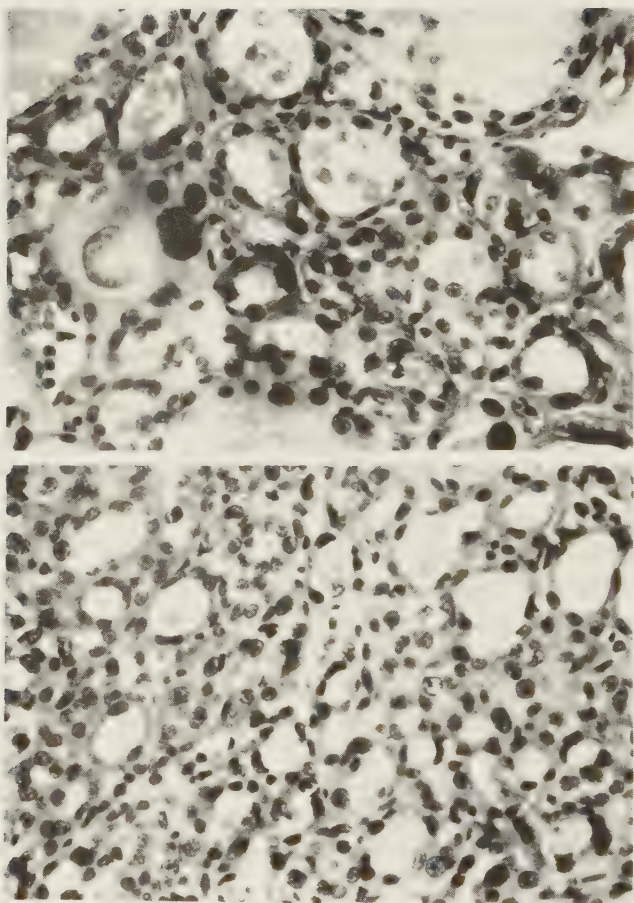


Abb. 7a und b: Unterschiedlich stark ausgeprägte Kernveränderungen in verschiedenen Arealen des gleichen Schilddrüsenpräparates nach Thyreostatika-Behandlung.
(Fall 46, 6 Monate Thyreostatika ohne Schilddrüsen-Begleitmedikation, Vergrößerung ca. 330 x).

Abb. 8 a-c: Kerngrößenverteilung einzelner Fälle mit Thyreostatika-Therapie. Okularmikrometrische Messung an Paraffinschnitten.

Gepunktete Säulen: unausgewählte Messung an jeweils 100 Kernen.

Helle, dick umrandete Säulen: Messung in ausgewählten Arealen des gleichen Präparates an jeweils 100 Kernen.

Gestrichelte Linien: Mittelwerte der jeweiligen Zellpopulation.

Abb. 8a:

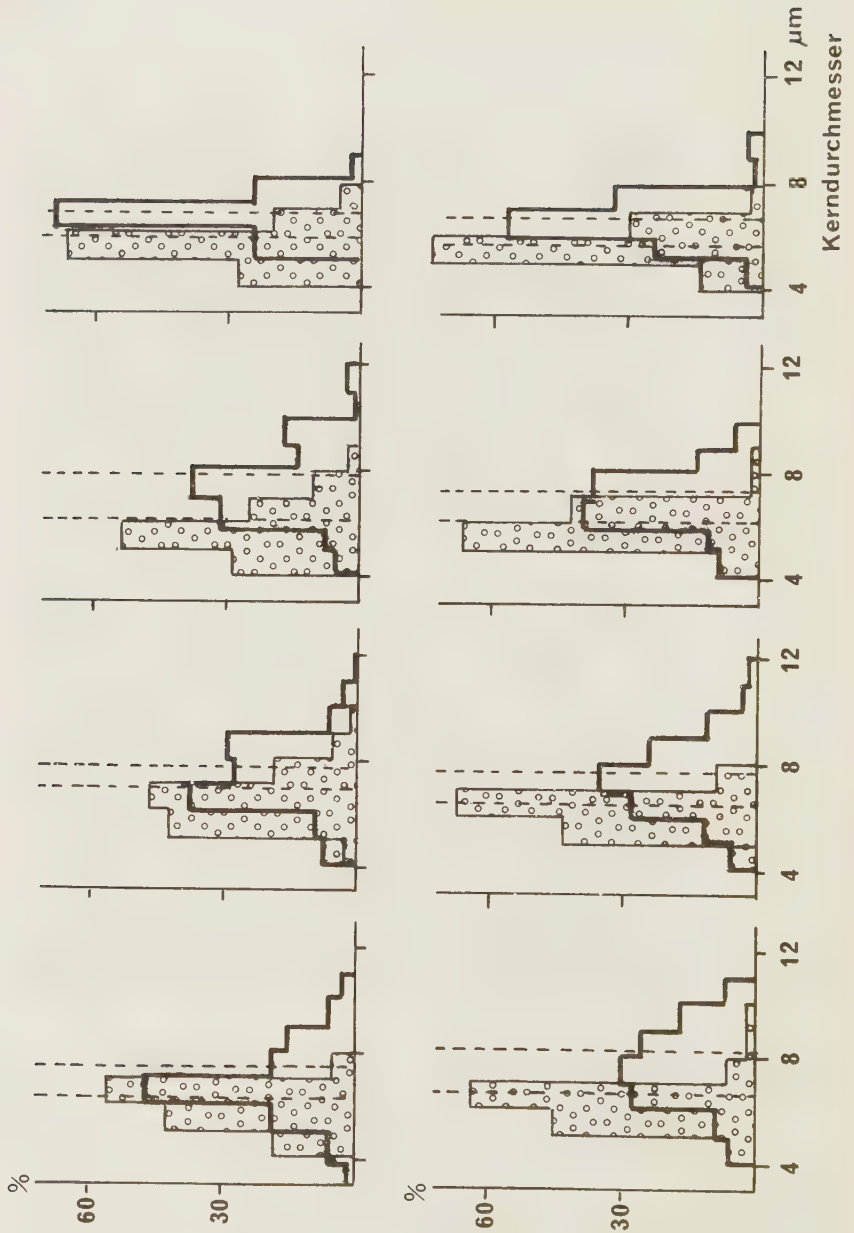


Abb. 8b:

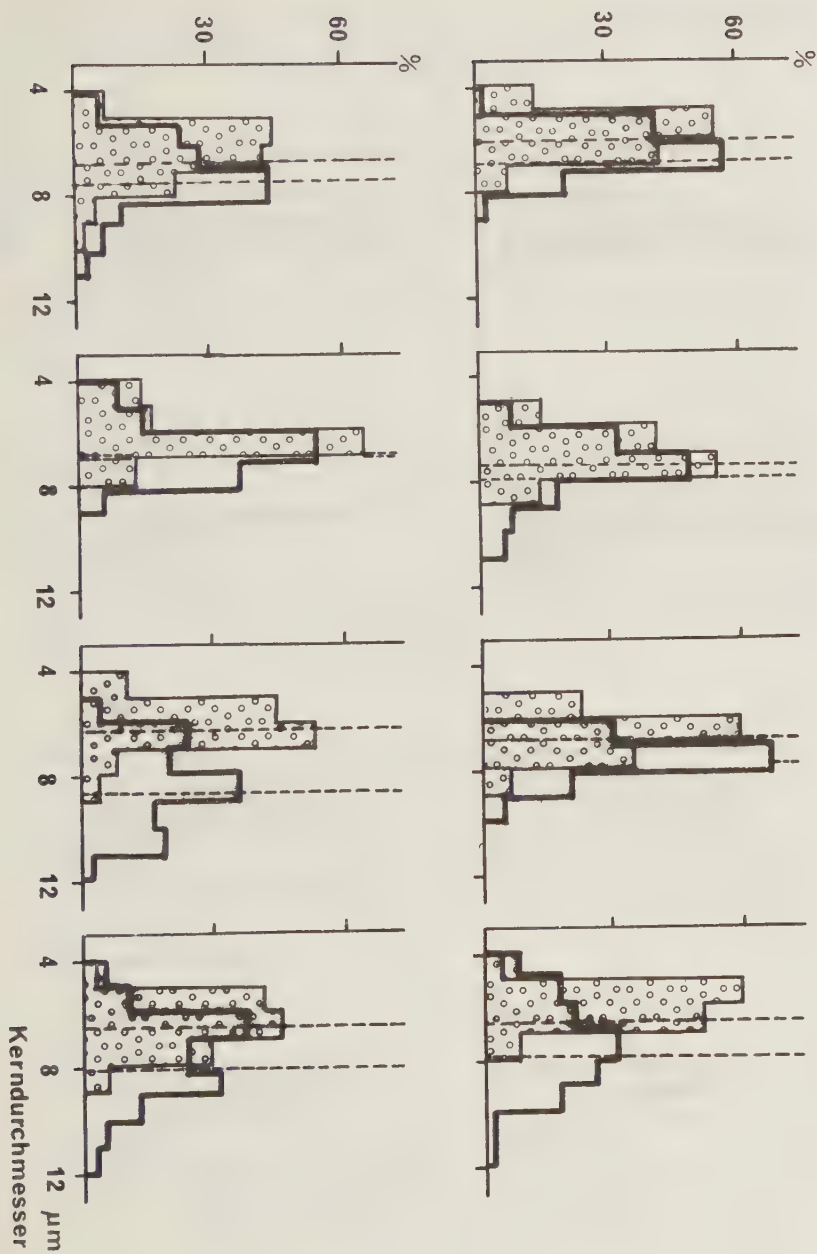
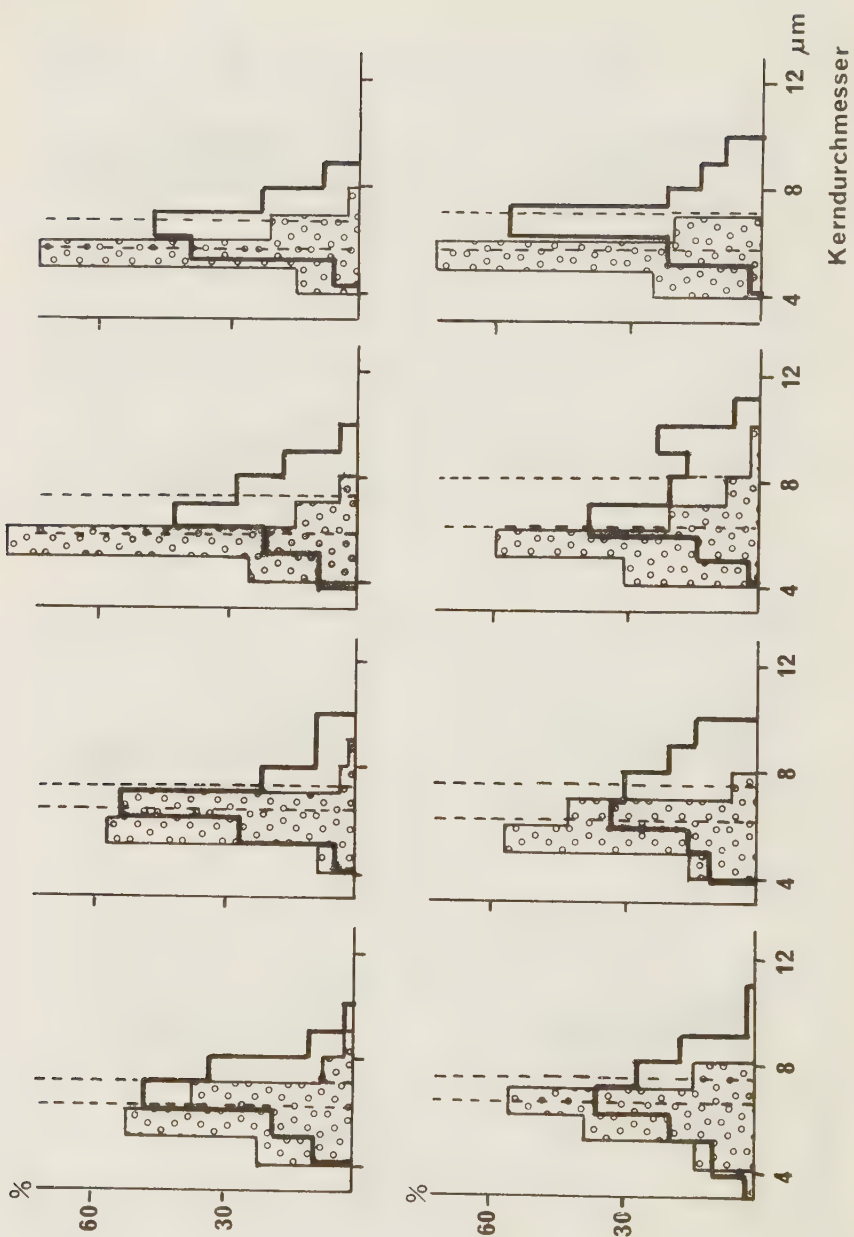


Abb. 8c:



3.2. Ergebnisse der cytophotometrischen Kernflächenbestimmungen und DNS-Messungen an Ausstrichpräparaten

3.2.1. Kernflächenbestimmungen an Ausstrichpräparaten

Die Größenverteilungen der Ausstrichkerne zeigen in ihrem Kurvenverlauf weitgehende Analogie zu den Messungen am Paraffinschnitt. Allerdings lassen die unterschiedlichen Präparations- und Meßmethoden deutlich voneinander abweichende Ergebnisse erkennen (siehe Tab.³).

Bei den blanden Strumen fällt wieder das monomorphe Zellbild mit einheitlichen Kerngrößen auf (Abb. 9a-c). Entsprechend schmal und steil stellen sich die Kerngrößenverteilungskurven dar. Die durchschnittliche Größe der Kernfläche liegt bei $43,5 \pm 9,4 \mu^2$.

Bei den Ausstrichpräparaten der thyreostatisch_vorbehandelten Strumen war die Messung im Gegensatz zu den Paraffinschnitten nur an unausgewählten Zellpopulationen möglich.

Die Verteilungskurven zeichnen sich infolge der weiten Kernstreuung durch einen allgemein abgeflachten und sehr breitbasigen Verlauf aus (Abb. 10a-d). In einigen Fällen ist auch eine zweigipflige Verteilung angedeutet. Die Kernflächen sind durchschnittlich $65,2 \pm 15,2 \mu^2$ groß.

Das entspricht einer Kernflächenzunahme von 33% gegenüber den Kontrollen. Damit unterscheiden sich diese Kerngrößen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% signifikant von denen der blanden Strumen.

3.2.2. Vergleich der okularmikrometrischen und cytophotometrischen Kernflächenbestimmungen

Grundsätzlich wirkt sich bei einem Vergleich dieser Meßmethoden die unterschiedliche Vorbehandlung der Präparate aus. Einerseits handelt es sich nämlich um histologische Schnittpräparate von in Paraffin eingebettetem Material, andererseits um Ausstrichpräparate, die in Methanol fixiert worden waren (Tab. 3).

Meß- methode	Präparation	Fixation	mittlere Kernfläche μ^2	
Okular- mikrometer	Zell- ausstrich	Methanol	46,6	A
Okular- mikrometer	Histol. Schnitt	Formalin	28,7	B
Cyto- photometer	Zell- Ausstrich	Methanol	55,2	C

Tab. 3 : Cytophotometrisch und okularmikrometrisch ermittelte durchschnittliche Kernflächen verschiedenartig präparierter und fixierter Strumen (n = 19).

Die unterschiedlichen Präparationsmethoden, die besonders bei der histologischen Schnitttechnik zu erheblichen Schrumpfungsfaktoren führen, verbieten einen direkten Vergleich zwischen diesen beiden Kollektiven.

Prüft man nun die Beziehung der mittleren Kerngrößen in dem Kollektiv der histologischen Schnittpräparate zu dem der Ausstrichpräparate, so zeigt sich, daß die Kurven weitgehend

parallel verlaufen.

Wie aus der rechten Spalte in Tab. 4 ablesbar ist, ergibt sich aus den Einzelfaktoren 1,65 und 2,17 ein mittlerer Korrekturfaktor von 1,9, mit dem die okularmikrometrisch an Paraffinschnitten bestimmten Kerngrößen korrigiert werden müssen, um die cytophotometrisch an Ausstrichpräparaten ermittelten Werte zu erhalten.

Trotz der oben erwähnten erheblich divergierenden Ergebnisse bei den verschiedenartigen Meßmethoden an histologischen Schnitten und cytologischen Ausstrichpräparaten ergibt somit die Korrektur der okularmikrometrisch ermittelten Flächen ausreichend genaue Werte, um bei verschiedenartig vorbehandeltem Material Vergleichsuntersuchungen durchführen zu können.

Daraus folgt aber auch, daß die Absolutwerte bei unterschiedlicher präparativer Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials nur einen bedingten Aussagewert haben bzw. nicht unmittelbar miteinander verglichen werden können.

Tab. 4 : Vergleich der okularmikrometrischen Kernflächenbestimmung an histologischen Schnitten mit der cytophotometrischen Messung an Ausstrichpräparaten.

A,B,C : entsprechen den in Tab. 3 aufgeführten
Fixations- und Präparationsverfahren.

F : Korrekturfaktoren.

Nr.	Diagnose	Kernfläche (μ^2)			F
		Okularmikrometer		Photometer	
		Cytologie	Histologie	Cytologie	
	<u>blande Strumen</u>	A	B	C	C/B
1	"	43,01	27,71	39,34	1,42
2	"	51,85	29,03	51,33	1,77
3	"	43,59	28,65	46,76	1,63
4	"	32,47	24,11	34,36	1,43
5	"	38,26	24,63	37,66	1,53
6	"	50,14	29,03	57,99	2,00
7	"	35,89	28,09	37,33	1,33
8	"	43,12	27,25	56,00	2,06
		$\bar{x}=42,29$	$\bar{x}=27,31$	$\bar{x}=45,10$	$\bar{x}=1,65$
	<u>hyperthyr. Strumen nach antithyreoidaler Therapie</u>	A	B	C	C/B
1	"	42,20	28,65	40,82	1,42
2	"	55,70	30,19	69,40	2,30
3	"	48,15	32,78	54,92	1,68
4	"	49,39	30,19	67,49	2,24
5	"	67,49	34,11	64,22	1,88
6	"	56,61	29,90	45,30	1,52
7	"	39,80	28,56	79,60	2,70
8	"	49,39	24,98	57,56	2,30
9	"	47,50	35,47	85,70	2,40
10	"	64,61	26,79	67,80	2,53
11	"	37,60	28,65	86,40	2,90
		$\bar{x}=50,81$	$\bar{x}=30,02$	$\bar{x}=65,38$	$\bar{x}=2,17$

3.2.3. Ergebnisse der DNS-Messungen an Ausstrichpräparaten

Die Histogramme der cytophotometrischen Meßergebnisse lassen das DNS-Verteilungsmuster in den untersuchten Zellpopulationen erkennen.

Die Epithelzellen der blanden Strumen weisen in allen Fällen praktisch den gleichen DNS-Gehalt auf wie die als Bezugssystem dienenden menschlichen Lymphozyten (Abb. 9a-c).

Die DNS-Werte beider Zellarten liegen im 2C-Bereich. Die um diesen Gipfel angehäuften Zellen befinden sich wahrscheinlich in der G1- bzw. G0-Phase des Mitosezyklus. Es fehlen, abgesehen von einzelnen tetraploiden Kernen, Hinweise auf eine DNS-Vermehrung oder Anzeichen für eine proliferierende Zellpopulation.

Die in den Paraffinschnitten und den Ausstrichpräparaten blander Strumen nachgewiesene uniforme Kerngrößenverteilung mit geringer Variationsbreite findet damit ihr Äquivalent in unimodalen DNS-Histogrammen mit ebenfalls nur geringer Verteilungsbreite.

Abb. 9a-c:

Verteilungsmuster des Feulgen-DNS-Gehaltes von Epithelkernen blander Strumen (n=8).

1.Reihe: DNS-Gehalt der Thyreozytenkerne (n=jeweils 100).

Abszisse: DNS-Gehalt in relativen Arbeitseinheiten (AE).

Ordinate: Anzahl gemessener Zellkerne in %.

2.Reihe: DNS-Gehalt der zugehörigen Lymphozytenkerne (n=20).

3.Reihe: Größenverteilung der Thyreozytenkerne mit Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

4.Reihe: Korrelation von DNS-Gehalt (AE, Ordinate) und Kernfläche (μ^2 , Abszisse) jeweils mit Korrelationskoeffizient.

Gestrichelte Linien: 2C- bzw. 4C-Wert.

Abb. 9a :

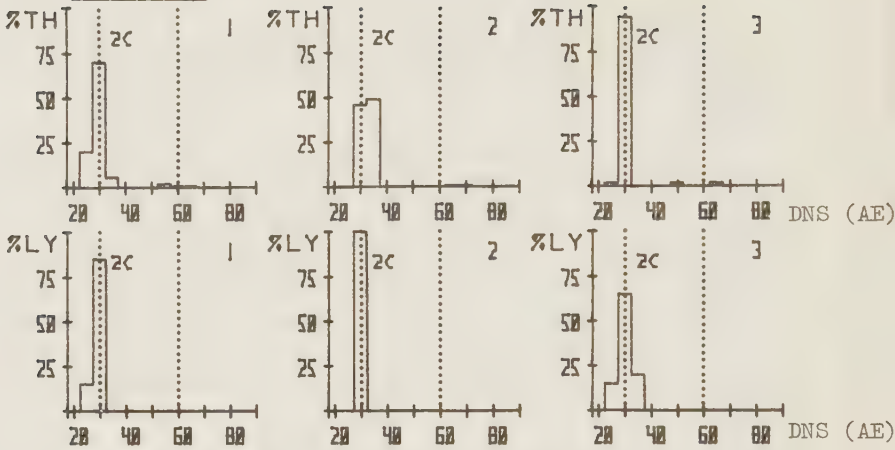
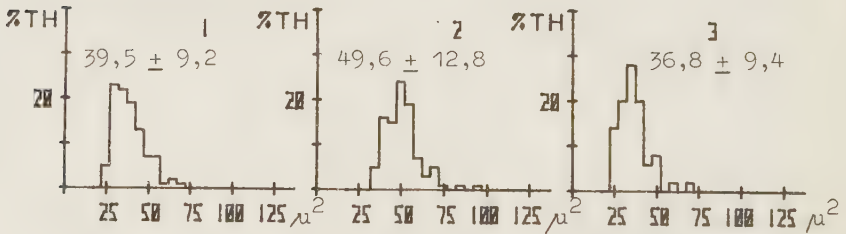
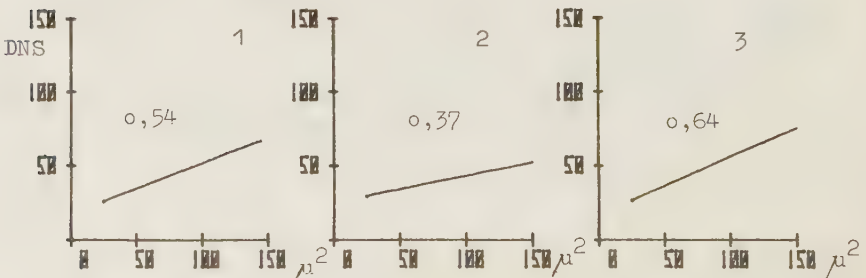
DNS-GehaltKernflächeDNS-Kernflächen-Korrelation

Abb. 9b:

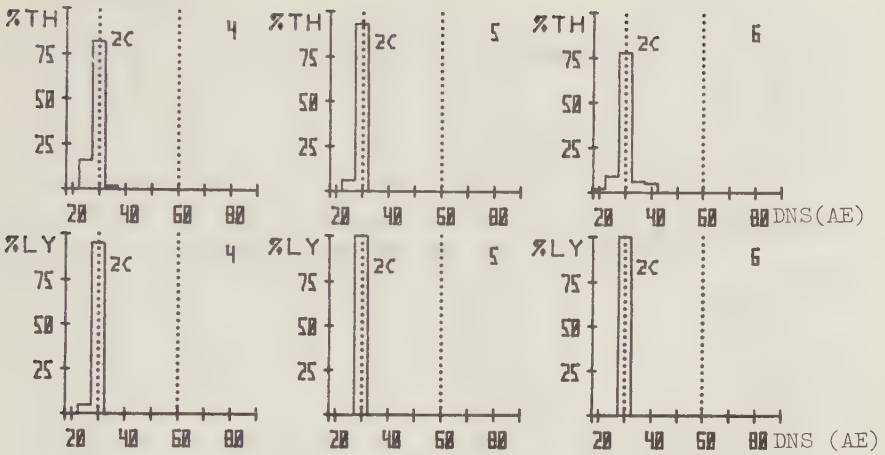
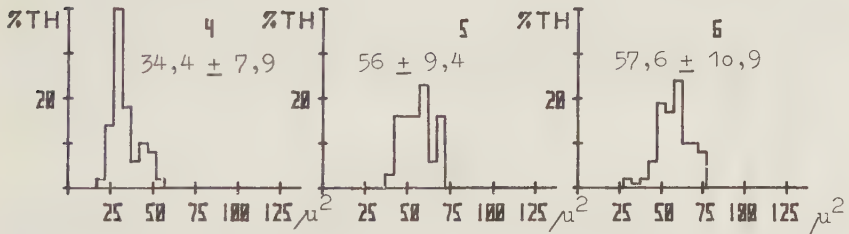
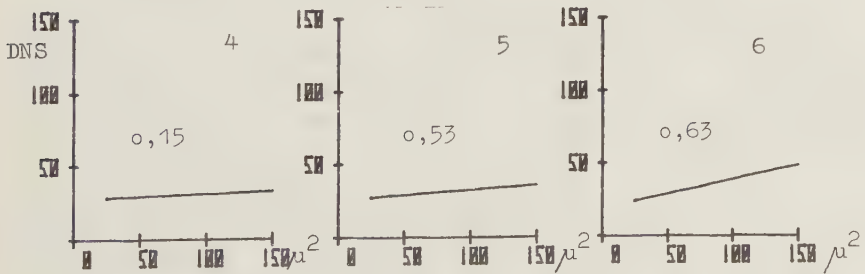
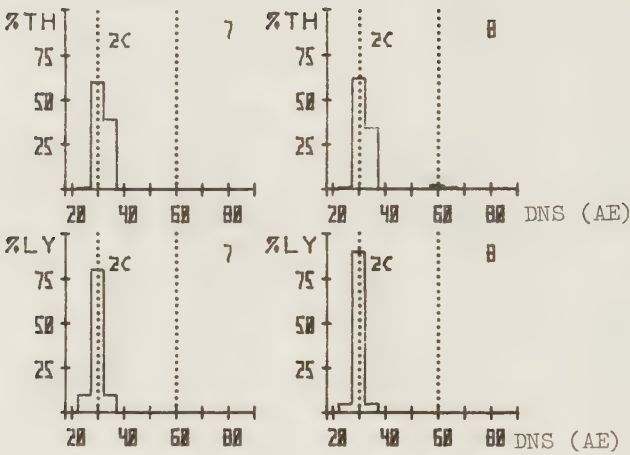
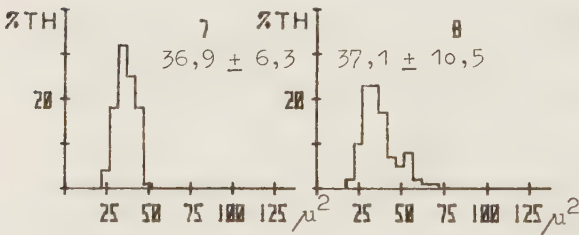
DNS-GehaltKernflächeDNS-Kernflächen-Korrelation

Abb. 9c:

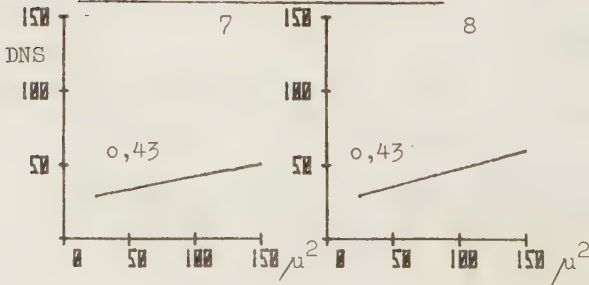
DNS-Gehalt



Kernfläche.



DNS-Kernflächen-Korrelation



Bei den thyreostatisch_vorgebehandelten Strumen zeigen die Zellkerne zum größeren Teil beträchtliche Abweichungen vom Kontrollkollektiv (Abb. 10a-d):

Vier Strumen (Fälle 4-7) weisen einen den blanden Strumen analogen DNS-Gehalt mit Werten im diploiden Bereich auf. Hinweise auf Proliferation oder DNS-Vermehrung fehlen.

Drei Fälle (1-3) sind in ihrer DNS-Verteilung mit Häufigkeitsgipfeln im 2C-Bereich identisch mit den Kontrollstrumen. Zusätzlich findet sich hier ein beträchtlicher Anteil tetraploider Zellen (bis 20%), in geringer Anzahl auch Zellen um 3C.

Weitere vier Strumen (Fälle 8-11) bieten mit atypischen DNS-Verteilungen den auffälligsten Befund. Die Meßwerte der meisten Kerne sind um einen Häufigkeitsgipfel im hyperdiploiden bzw. triploiden Bereich gruppiert. Fall 8 zeigt zusätzlich noch einen kleinen zweiten Gipfel von Zellkernen mit doppeltem DNS-Gehalt.

Diese vier Patienten waren während der Thyreostatika-Applikation entweder keiner TSH-supprimierenden Hormontherapie unterzogen worden (Fälle 8 und 11) oder hatten nur kurzzeitig (Fall 9: 4 Tage) bzw. intermittierend (Fall 10) Schilddrüsenhormone erhalten.

Abb. 10a-d:

Verteilungsmuster des Feulgen-DNS-Gehaltes von Epithelkernen hyperthyreoter Strumen nach thyreostatischer Therapie (n=11).

1. Reihe: DNS-Gehalt der Thyreozytenkerne (n=100).

Abszisse: DNS-Gehalt in relativen Arbeitseinheiten (AE).

Ordinate: Anzahl gemessener Zellkerne in %.

2. Reihe: DNS-Gehalt der zugehörigen Lymphozytenkerne (n=20).

3. Reihe: Größenverteilung der Thyreozytenkerne mit Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

4. Reihe: Korrelation von DNS-Gehalt (AE, Ordinate) und Kernfläche (μ^2 , Abszisse), jeweils mit Korrelationskoeffizient sowie Art und Dauer der Therapie.

Gestrichelte Linien: 2C- bzw. 4C-Wert.

MI: Mitoseindex.

Abb. 10a:

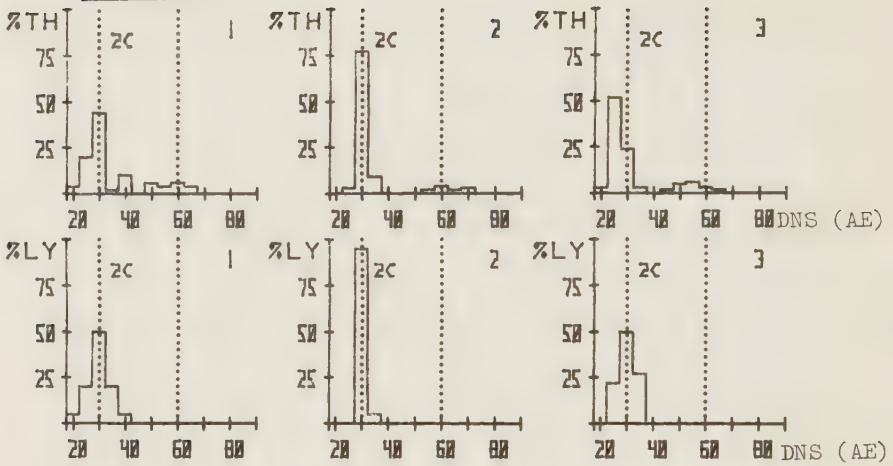
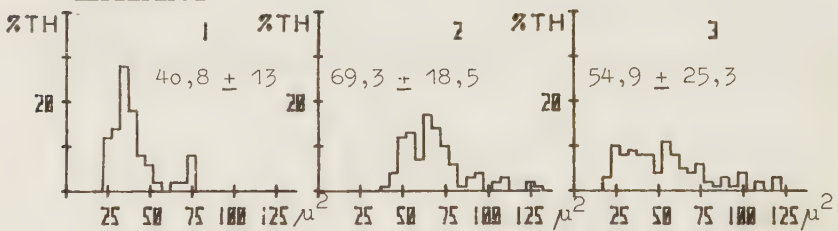
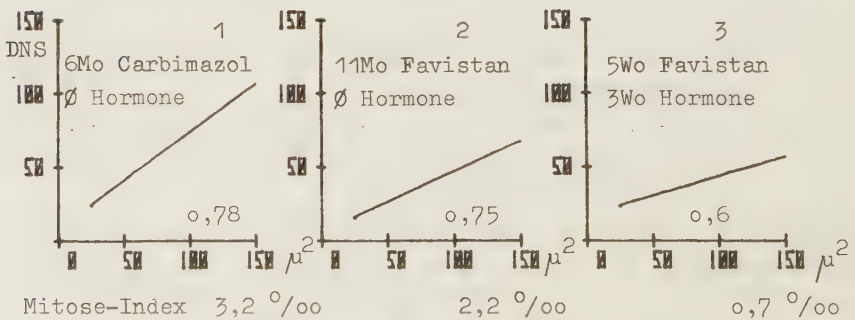
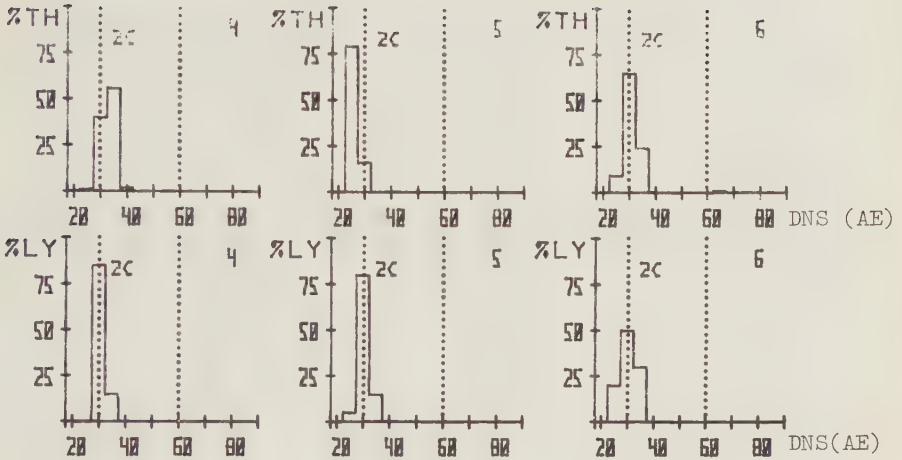
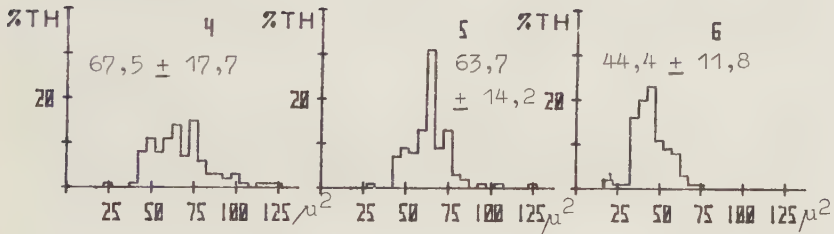
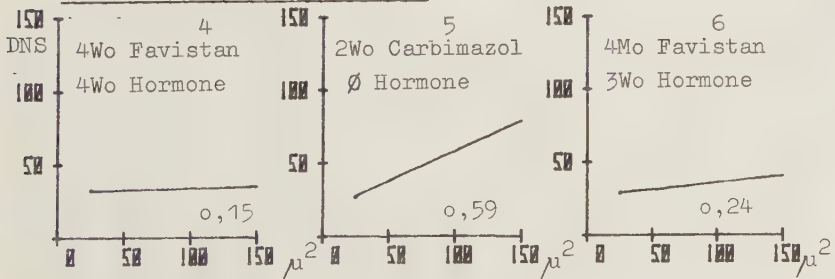
DNS-GehaltKernflächeDNS-Kernflächen-Korrelation

Abb. 10a:

DNS-Gehalt

KernflächeDNS-Kernflächen-Korrelation

MI: 1,3 ‰

0,6 ‰

0,6 ‰

Abb. 10c:

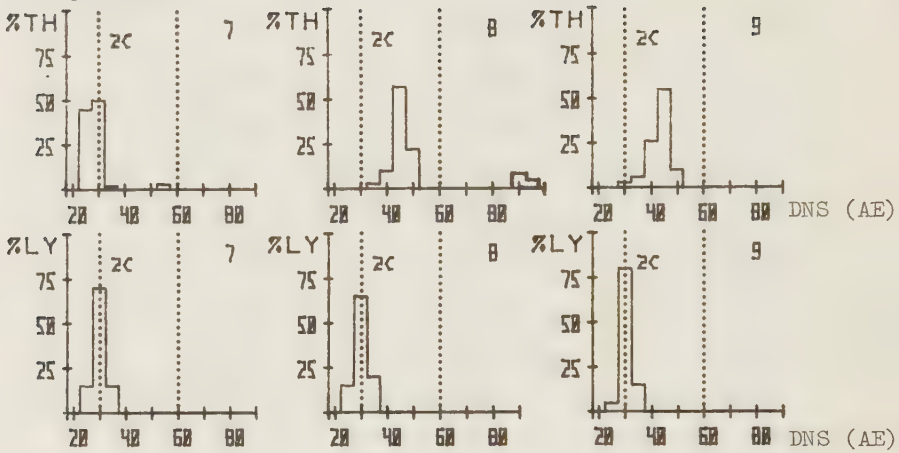
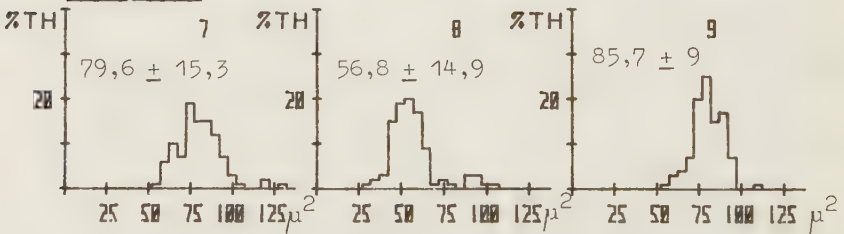
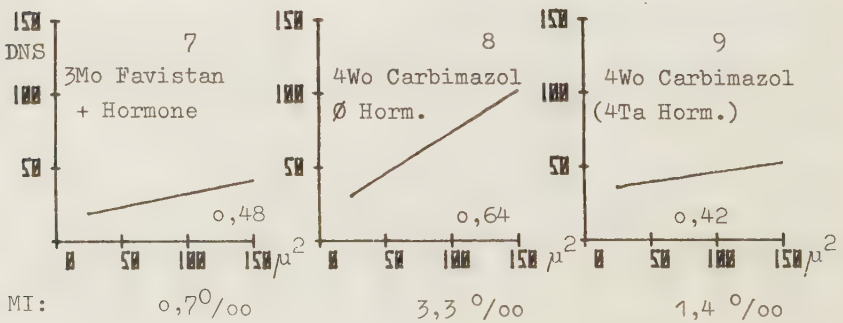
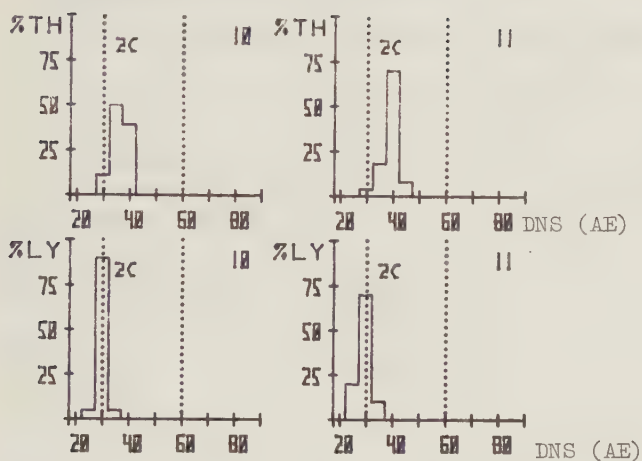
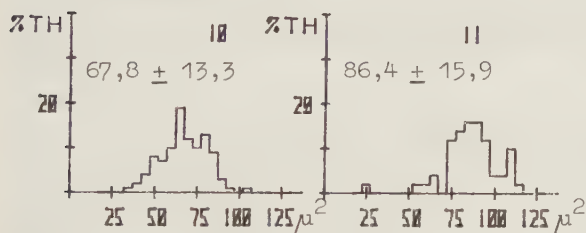
DNS-GehaltKernflächeDNS-Kernflächen-Korrelation

Abb. 10d:

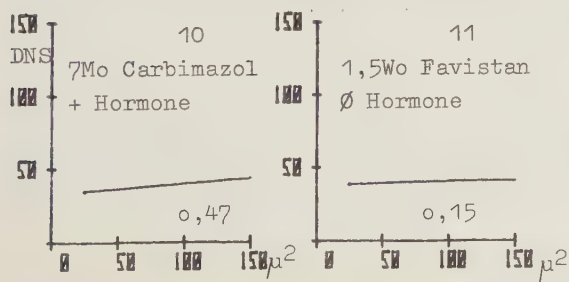
DNS-Gehalt



Kernfläche



DNS-Kernflächen-Korrelation



MI: 0,7 ‰

1,3 ‰

Fall	Name	Diagn.	Thyreostatika-Therapie			Hormonth.
			Art	Dauer	Dosis/die	Dauer
1	S.M.	H	C	6 Mo praeop.	10 mg	♂
2	H.G.	MB	F	11 Mo "	10 mg	♂
3	P.A.	MB	F	5 Wo "	60 mg	3 Wo praeop.
4	K.O.	H	F	2 Ja intermit.	10 mg	2 Ja interm.
5	B.E.	H	C	4 Wo praeop.	15 mg	4 Wo interm.
				2 Wo praeop.	40 mg	♂
6	R.H.	H	F	4 Mo praeop.	30 mg	3 Wo praeop.
7	G.A.	H	F	3 Mo "	20 mg	3 Mo interm.
8	R.R.	MB	C	4 Wo "	40 mg	♂
9	K.R.	MB	C	4 Wo "	40 mg	(4 Ta praeop)
10	L.A.	H	C	7 Mo "	10 mg	7 Mo interm.
11	R.A.	H	F	1,5 Wo "	60 mg	♂

Tab.5 : Cytophotometrisch und karyometrisch ausgewertete Fälle (n=11) mit Angabe der klinischen Diagnose und der Art und Dauer der thyreostatischen Behandlung mit oder ohne Hormontherapie.

MB: Morbus Basedow; H: Hyperthyreose

F: Favistan^R; C: Carbimazol^R

3.3. Korrelation von DNS-Gehalt und Kernfläche

Die Regressionsgeraden der blinden Strumen zeigen einen relativ flachen Verlauf (Abb. 9a-c).

Die Korrelationskoeffizienten liegen zwischen 0,15 und 0,64 bei einem Mittelwert von 0,465. Bei der hier vorliegenden Anzahl von jeweils 98 Freiheitsgraden liegen die Signifikanzschwellen für den Korrelationskoeffizienten bei einem Signifikanzniveau von 5 bzw. 1 % ($P = 0,05$ bzw. $0,01$) bei Werten von mindestens 0,1966 bzw. 0,2565. Das bedeutet, daß die untersuchten Parameter dieses Kollektives korreliert sind. Nur in Fall 4 ist mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,15 die Korrelation statistisch nicht sicher nachweisbar.

Die Regressionsgeraden der thyreostatisch_vorbehandelten Strumen zeigen eine wesentlich stärkere Korrelation zwischen DNS-Gehalt und Kernfläche als die des Kontrollkollektives. Dieses drückt sich in der größeren Steigung der Regressionsgeraden aus und kann als Zeichen einer relativ beschleunigten DNS-Synthese und eines verstärkten Kernwachstums angesehen werden (Abb. 10a-d).

Die Korrelationskoeffizienten liegen zwischen den Extremwerten 0,15 und 0,78 bei einem Mittelwert von 0,479. Bei einer Anzahl von jeweils 98 Freiheitsgraden ist in neun von elf Fällen eine sichere Korrelation auf dem 5 bzw. 1 % - Niveau nachweisbar, während zwei Strumen (Fälle 4 und 11) mit Korrelationskoeffizienten von jeweils 0,15 die Signifikanzschwelle bei 0,1966 bzw. 0,2565 nicht erreichen.

Allerdings ergeben sich zwischen den einzelnen Fällen deutliche Unterschiede. Es kristallisieren sich aus diesem Kollektiv zwei Gruppen heraus, bei denen die vorausgegangenen therapeutischen Maßnahmen einen sichtlichen Einfluß auf den Verlauf der Regressionsgeraden ausüben (Abb. 11):

Die eine Gruppe wird repräsentiert von der Sammelgeraden A, die aus den Regressionsgeraden von fünf hyperthyreoten Strumen (Fälle 1,2,5,8,11, Abb. 10a-d) ermittelt wurde. Diese Strumen waren einer mindestens eineinhalb Wochen und maximal elf

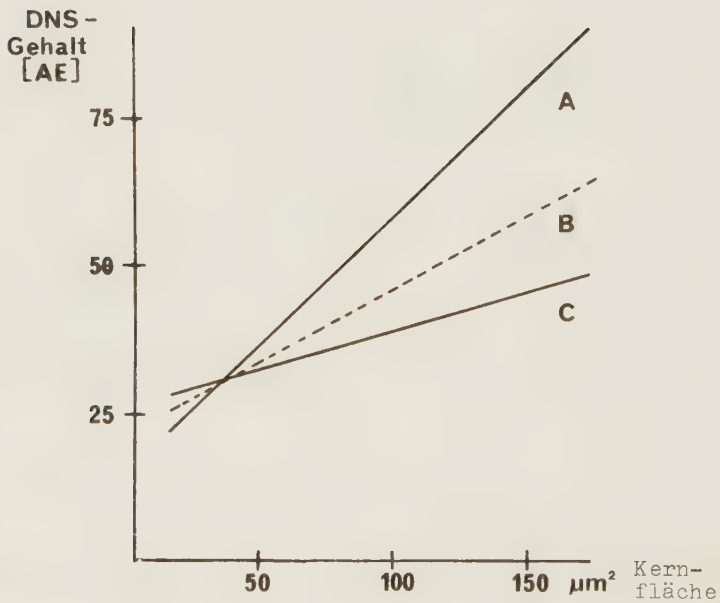


Abb. 11 : Regressionsgeraden aus den DNS- und Kernflächen-Mittelwerten sämtlicher untersuchten Schilddrüsen.
 Thyreostatikatherapie ohne Hormone (Gerade A, $n = 5$).
 Thyreostatikatherapie mit Hormonen (Gerade C, $n = 6$).
 Blande Strumen (Gerade B, $n = 8$).

Monate dauernden thyreostatischen Monotherapie ohne TSH-supprimierende Schilddrüsenhormon-Gabe unterzogen worden.

Es resultieren überdurchschnittlich steil verlaufende Regressionsgeraden, d.h., die aus den DNS-Meßkurven hervorgehende Vermehrung der Kern-DNS ist eng korreliert mit einer Kerngrößenzunahme.

Die andere Gruppe, dargestellt in der Sammelgeraden C, besteht aus hyperthyreoten Strumen (Fälle 3,4,6,7,9,10, Abb. 10a-d), die vor der partiellen Strumektomie einer kombinierten, TSH-supprimierenden Thyreostatika-/Hormontherapie unterzogen worden waren. Hier signalisiert der flache Verlauf der Regressionsgeraden eine geringere DNS/Kernflächen-Korrelation, die noch schwächer als bei den blanden Strumen (Sammelgerade B) ist.

Es wird also deutlich, daß bei TSH-supprimierender Therapie eher die Tendenz einer alleinigen Kernvergrößerung bei im wesentlichen gleichbleibendem DNS-Gehalt besteht, wie sich aus den DNS-Histogrammen ergibt.

Bei Prüfung der Zeitabhängigkeit der DNS- bzw. Volumenänderungen ergibt sich zum Teil eine schon frühzeitig einsetzende DNS-Vermehrung:

In drei Fällen (8,9,11, Abb. 10c,d) ist bereits nach eineinhalb bzw. vierwöchiger thyreostatischer Therapie ohne TSH-Suppression eine deutliche DNS-Vermehrung zu beobachten.

Andererseits ist selbst nach viermonatiger (Fall 6) bzw. zweijähriger (Fall 4) Thyreostatikatherapie mit TSH-Suppression keine DNS-Vermehrung zu beobachten.

Jedoch ist in beiden Therapieverfahren eine deutliche Kernvergrößerung nachweisbar.

Hieraus ist ersichtlich, daß die Tendenz zur DNS-Vermehrung am stärksten bei den Strumen ausgeprägt ist, die keiner simultanen TSH-supprimierenden Schilddrüsenhormon-Gabe unterzogen worden waren.

Bei kombinierter Thyreostatika-/Hormonapplikation jedoch verlagert sich die Tendenz eher in Richtung einer alleinigen Kernvergrößerung, während eine nennenswerte DNS-Vermehrung nicht zu verzeichnen ist.

3.4. Mitose-Index der Strumen nach antithyreoidaler Therapie

Bei den bländen Strumen wurde von einer genauen Bestimmung der Mitoserate Abstand genommen. Aufgrund der geringen Proliferationstendenz unstimulierten Schilddrüsengewebes, u.a. ablesbar an den eigenen DNS-Messungen, wurden erwartungsgemäß weder bei den umfangreichen Kerngrößenmessungen noch bei systematischer Suche Mitosen in auswertbarer Anzahl gefunden.

Dagegen fielen in den Präparaten thyreostatisch behandelter Strumen vermehrt Kernteilungsfiguren auf. An durchschnittlich 2000 pro Präparat ausgezählten Zellen bewegte sich der Mitoseindex zwischen den Extremwerten 0 und 3,5 Promille bei einem Mittelwert von 1,6 Promille.

Bei gezielter Mitosesuche in Gewebsabschnitten mit ausgeprägter Thyreostatika-induzierter Kernvergrößerung konnte gegenüber den weniger alterierten Epithelien des gleichen Präparates eine Zunahme der Mitosezahl beobachtet werden.

Auch zwischen den Präparaten verschiedener Fälle wurden Unterschiede registriert, die anscheinend in der Art der thyreostatischen Therapie begründet sind:

Bei Strumen nach simultaner TSH-Suppression war die Mitoserate mit durchschnittlich 1,2 Promille um 40% geringer als in Schilddrüsen nach alleiniger Thyreostatika-Applikation (2,0 Promille). So ergibt sich z.B. bei den allein mit Thyreostatika behandelten Fällen 1 und 8 (Abb. 10a,c) ein Mitoseindex von 3,2 bzw. 3,3 Promille, während die einer kombinierten Thyreostatika-/Hormontherapie unterzogenen Fälle 4 und 7 nur in 1,3 bzw. 0,7 Promille der Zellen Mitosen enthalten.

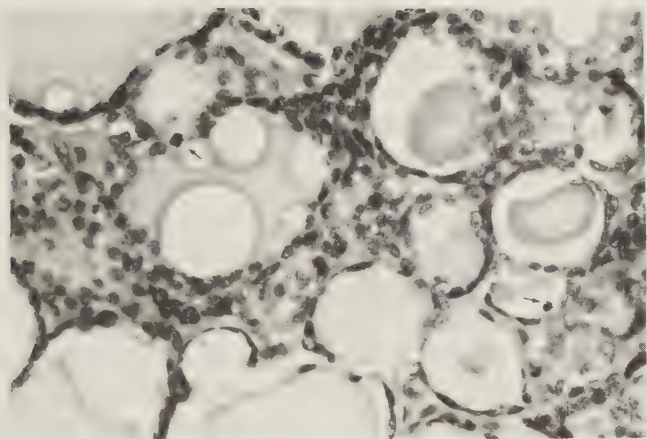


Abb. 12: Schilddrüse nach sechsmonatiger Thyreostatika-Therapie ohne TSH-supprimierende Hormongabe (Fall 14).

Mitosen mit Pfeilen markiert.

(Vergrößerung ca. 330 x).

3.5. Beziehung zwischen Menge bzw. Dauer der Thyreostatika-Applikation und Kernfläche

Bei allen untersuchten Fällen wurde, soweit möglich, aus der täglichen Thyreostatika-Dosis die ungefähre Gesamtmenge errechnet sowie die Dauer der Behandlung festgestellt und beides zur Kerngröße in Beziehung gesetzt (Tab. 6).

Die täglichen Gaben schwankten, abgesehen von der höheren Initialdosis, im allgemeinen zwischen 10 und 30 mg/die bei Methimazol und 5 bis 20 mg/die bei Carbimazol und lagen damit im Rahmen der üblichen Dosierung bei Dauerbehandlung. Die verabreichten Gesamtmengen schwankten ungefähr zwischen 0,2 und 8,9 Gramm.

Die Hyperthyreosebehandlung hatte entweder aus einer alleinigen Thyreostatika-Applikation bestanden oder war in Form einer kombinierten, TSH-supprimierenden Thyreostatika-/Hormontherapie durchgeführt worden.

Über die Höhe der jeweils simultan verabreichten Schilddrüsenhormone waren oft keine genauen Angaben zu erhalten. Es muß deshalb angenommen werden, daß diese Pharmaka entsprechend den therapeutischen Richtlinien appliziert worden waren.

Meistens war die Therapie über eine Dauer von zwei Wochen (21%) bzw. einem Monat (14%), selten bis zu zwei Jahren erfolgt.

Bei den übrigen Fällen waren Thyreostatika über den Zeitraum zwischen zwei Monaten und einem Jahr verabreicht worden.

Beim Vergleich der Kerngrößen mit den applizierten Thyreostatika-Mengen ist nun schwerlich eine Beziehung in dem Sinne festzustellen, daß eine langdauernde Therapie auch stärkeres Kernwachstum bewirkt.

Es gibt Fälle, in denen eine Langzeittherapie nur geringgradige Kernvergrößerungen zur Folge hat. Andererseits wird eine Größenzunahme bereits nach ein- bis zweiwöchiger Applikation mit großer Regelmäßigkeit beobachtet.

In einem Fall (Nr. 52, Tab. 1), in dem vier Jahre vor der Strumaresektion eine 24-monatige Thyreostatika-Therapie durchgeführt worden war, konnten die stärksten Kernvergrößerungen überhaupt gefunden werden.

Aus diesen Befunden kann man den Schluß ziehen, daß Thyreostatika in therapeutischen Dosen in der Regel Kernvergrößerungen hervorrufen, daß diese aber sehr uneinheitlich sind und keine feste Beziehung zur Dosis und Dauer der Therapie zeigen (Tab.6).

<u>Thyreostatische Therapie</u>						
Dauer bis:	<u>ohne SD-Hormone</u>			<u>mit SD-Hormonen</u>		
	n	Dosis g	Kernfläche μ^2	n	Dosis g	Kernfläche μ^2
2 Wo	20	0,2	$37,9 \pm 6,2$	1	0,2	45,4
4 Wo	10	0,4	$41,5 \pm 5,4$	3	0,4	$44,6 \pm 8,2$
2 Mo	3	1	$41,5 \pm 6$	1	1,1	38,2
3 "	1	1,3	31,1	2	1,5	$35,5 \pm 4$
4 "	1	2,4	41,5	1	2,4	44,2
5 "	1	2,5	44,5			
6 "	3	3,1	$37,6 \pm 3,3$	2	3,4	$35,6 \pm 0,1$
1 Ja	1	4,1	34,7			
2 Ja	3	8,9	$46,9 \pm 13,8$			

Tab.6 : Kernvergrößerung antithyreoidal behandelter Schilddrüsen in Abhängigkeit von der Menge und Dauer der Thyreostatika-Applikation sowie einer eventuell durchgeführten Begleitmedikation mit Schilddrüsenhormonen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte durch morphometrische und cytophotometrische Methoden mit DNS-Absorptionsmessungen die Art der Veränderungen am menschlichen Schilddrüsenepithel nach Thyreostatika-Therapie untersucht und der Frage nach ihren Ursachen nachgegangen werden.

In morphometrischen Untersuchungen an Paraffinschnitten und Ausstrichpräparaten wurden deutliche Vergrößerungen der Thyreozytenkerne aus Schilddrüsen nach thyreostatischer Therapie festgestellt. Die absoluten Kernflächen lassen sich dabei infolge der unterschiedlichen Präparationsmethoden nicht direkt vergleichen. Es ergaben sich aber bei Vergleich der Kontrollstrumen und der antithyreoidal behandelten Fälle gleichartige Größenverschiebungen. Die Größenunterschiede zwischen den aus präparatorischen Gründen stärker geschrumpften Kernen in den Paraffinschnitten und den Ausstrichpräparaten ließen sich mit einem mittleren Korrekturfaktor von 1,9 beschreiben. In den Paraffinschnitten zeigte sich, daß die Thyreozyten nicht überall in einer Schilddrüse gleichartig auf eine Thyreostatika-Therapie ansprechen, sondern daß es regionale Unterschiede gibt.

Ähnliche regionale Wachstumsunterschiede werden auch in anderen hormonabhängigen Organen, wie z.B. der Mamma, beobachtet. Als Ursache dafür wird eine unterschiedliche Ansprechbarkeit von zellgebundenen Hormonrezeptoren diskutiert. Eine ungleiche Stimulierbarkeit der zellständigen TSH-Rezeptoren von Thyreozyten in verschiedenen Drüsenarealen ist unter der erhöhten TSH-Wirkung bei thyreostatischer Therapie durchaus denkbar. Ein Beweis dafür läßt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht führen.

Für die diagnostische bzw. morphometrische Auswertung derartiger Präparate ergibt sich aus dieser Beobachtung die Notwendig-

keit, genau anzugeben, wo die Messung erfolgt ist. Unsere Untersuchungen verdeutlichen das:

Bei selektiver Messung in ausgesuchten Arealen fallen die Kernflächen um durchschnittlich 24% größer aus als bei randomisierter Messung innerhalb des gleichen Präparates. Gegenüber den Kontrollstrumen beträgt der Kernflächenzuwachs sogar 51% (Abb. 6, Tab 2).

Diese Befunde sind auch bei der Interpretation von Beobachtungen bzw. Messungen an zytologischen Ausstrichpräparaten zu berücksichtigen. Solche Untersuchungsergebnisse können nur mit randomisierten Paraffinschnittmessungen verglichen werden. Denn bei der Anfertigung von Ausstrichpräparaten ist es unmöglich, selektiv Areale mit den stärksten Kernvergrößerungen zu gewinnen. Deshalb ist auch nicht zu erwarten, daß überwiegend stark vergrößerte Kerne, also die stärksten Veränderungen überhaupt, erfaßt werden. Das gilt sowohl für die Kernflächen als auch für die cytophotometrischen DNS-Bestimmungen an Ausstrichpräparaten.

Dennoch ergeben unsere Feulgen-Messungen an thyreostatisch behandelten Strumen erhebliche DNS-Vermehrungen. Diese sind im allgemeinen mit der Kerngröße korreliert (Abb. 10a-d).

Sieben der elf entsprechend analysierten Strumen nach antithyreoidaler Therapie (Fälle 1-7) zeigen eine normale DNS-Verteilung. Davon weisen vier Fälle (4-7) einen dem Kontrollkollektiv genau entsprechenden DNS-Gehalt auf. Bei drei Strumen (1-3) treten zusätzlich bis zu 20% der Zellen mit einem tetraploiden und wenige Zellkerne mit einem hyperdiploiden bzw. triploiden DNS-Gehalt auf. Da das vermehrte Vorkommen von Mitosen eine erhöhte Proliferationstendenz erkennen läßt, wird diese DNS-Vermehrung als Ausdruck einer prämitotischen DNS-Reduplikation gewertet. Die Zellen mit dem erhöhten DNS-Gehalt dürften sich dabei in der DNS-Synthesephase (S-Phase) bzw. in der prämitotischen Ruhephase (G2-Phase) innerhalb des Mitosezyklus befinden.

Vier Strumen (Fälle 8-11) zeigen eine atypische DNS-Verteilung: Häufigkeitsgipfel im hyperdiploiden bzw. triploiden Bereich

sind ein Hinweis auf unregelmäßig erhöhten DNS-Gehalt, der in normalen Geweben gewöhnlich nicht gefunden wird, sondern hauptsächlich in atypischen Zellen auftritt.

Bemerkenswert ist die Gruppierung jeweils der gesamten Zellpopulation um diese aneuploide Stammlinie. Deshalb kann nicht angenommen werden, daß es sich hier auch um eine prämitotische DNS-Vermehrung im Rahmen einer gesteigerten Proliferation handelt.

Nur bei Fall 8 deutet das Vorkommen eines zweiten kleineren Gipfels von Zellen mit doppeltem DNS-Gehalt darauf hin, daß der im triploiden Bereich liegende Hauptgipfel zur G1-Phase gehört, während der zweite Gipfel bei 6C von Zellen der G2-Phase repräsentiert wird, d.h., daß hier eine Proliferation stattgefunden haben dürfte.

Besonders im Zusammenhang mit der Hyperdiploidie bzw. Triploidie der DNS-Ausstattung der Thyreozytenkerne stellt sich die Frage nach deren biologischer Wertigkeit. Bedeutet diese Veränderung bereits den Schritt über eine zunehmende Polyploidisierung in Richtung auf eine echte neoplastische Proliferation?

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist hinreichend bekannt, daß langdauernde Stimulationsprozesse in endokrinen Organen zu Störungen des DNS-Stoffwechsels führen und über die Entwicklung von Hyperplasien und Adenomen letztlich zu malignem Wachstum führen können (17,26).

Es ergibt sich in Anbetracht dieser tierexperimentellen und der eigenen Untersuchungsbefunde die Frage, welcher Wert den cytophotometrisch ermittelten Meßergebnissen an dem endokrinen Organ Schilddrüse zukommt.

Ein Meß- bzw. Färbeartefakt am eigenen Material ist auszuschließen, da die zur Kontrolle auf den gleichen Objektträger gebrachten Lymphozyten einen regulären DNS-Gehalt aufwiesen.

Grundsätzlich ist zu überlegen, inwieweit überhaupt cytophotometrische Meßergebnisse Rückschlüsse auf die Proliferationsaktivität und das biologische Wachstumsverhalten erlauben. Wie aussagekräftig sind derartige Untersuchungen an endokrinen

Organen wie der Schilddrüse?

Cytophotometrische Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß neoplastisch veränderte Zellen durch atypische DNS-Histogramme gekennzeichnet sind (Übersicht Böhm, Sandritter, 3).

Die Cytophotometrie allein allerdings erlaubt keinesfalls eine zweifelsfreie Dignitätsbeurteilung.

Gleichzeitige Chromosomenanalysen haben gezeigt, daß DNS-Verteilung und Chromosomenzahl nicht immer korreliert sind (13).

Von Atkin und Richards (1956) wurden selbst in Tumorzellkernen mit verringerter Chromosomenzahl und somit erwartungsgemäß geringerem DNS-Gehalt erhöhte Feulgen-Werte gemessen (1).

Untersuchungen von Böhm (1968) weisen ebenfalls auf die Variabilität der Feulgen-Hydrolyse und die daraus resultierenden Fehlermöglichkeiten hin (2).

Die Möglichkeit von Färbeartefakten ist bei den eigenen Untersuchungen mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Denn eine objektive Vergleichbarkeit der nukleären Thyreozyten-DNS mit dem bekannten DNS-Gehalt der Lymphozyten war durch Aufbringen beider Zellpopulationen auf einen Objektträger und vollkommen identische Behandlung gewährleistet.

Bei der Interpretation aneuploider DNS-Verteilungen ist auch die Existenz einer sogenannten metabolischen DNS in Betracht zu ziehen, auf die besonders auch in hormonell abhängigen Organen wie der Schilddrüse hingewiesen wird (8,13,24).

Diese die Regel von der Konstanz der DNS berührende These wird von anderen Autoren verworfen. Sie konnten in Untersuchungen nachweisen, daß bei den Kernen hormonell oder andersartig stimulierter Zellen die Erhöhung der Feulgen-Werte nicht unbedingt eine DNS-Vermehrung anzeigt, sondern daß den unterschiedlichen Feulgen-Werten bei gleichen DNS-Mengen-Änderungen in den DNS-Protein-Beziehungen im Chromatin zugrunde liegen (22).

Von besonderer Bedeutung für die Interpretation der eigenen Befunde sind Untersuchungen von Haemmerli (1970), bei denen

sich in 75,3% der mikrofollikulären Schilddrüsenknoten unregelmäßig erhöhte DNS-Werte fanden, die zwischen 2,50 und 3,50 schwankten. Der DNS-Gehalt der untersuchten Schilddrüsenkarzinome lag demgegenüber in der Mehrzahl um den 20-Wert (13). Zu ähnlichen Ergebnissen führten Untersuchungen anderer Autoren an Carcinomen der Thyreoidea (21).

Aufgrund der hier kurz dargestellten Unsicherheitsfaktoren in der Bewertung der Feulgen-Cytophotometrie müssen die Ergebnisse der eigenen DNS-Messungen, insbesondere aber der Nachweis aneuploider DNS-Verteilungen in thyreostatisch behandelten Strumen, vorsichtig interpretiert werden.

Ob die wahrscheinliche Aneuploidisierung eines erheblichen Teiles derartig therapierter Strumen womöglich als ein Schritt in Richtung auf eine beginnende maligne Entartung gewertet werden muß, kann hier daher auch nicht eindeutig beantwortet werden. Histologisch ergab sich bei Stufenschnittuntersuchungen der entsprechenden Präparate jedenfalls kein Anhalt für ein bereits entwickeltes Carcinom.

Die Analyse der Kernflächen-DNS-Korrelation läßt in Abhängigkeit von der Art der thyreostatischen Therapie erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen erkennen:

Signifikante Kernvergrößerungen konnten bei allen Fällen bereits vor Ablauf von zwei Wochen nach Therapiebeginn nachgewiesen werden. Sowohl in diesen frühen Stadien als auch nach länger-dauernder Behandlung war die Kernvergrößerung durchaus nicht immer von einer gleichzeitigen DNS-Vermehrung begleitet. In diesen Fällen muß ein sogenanntes funktionelles Kernödem (Benninghoff) in Betracht gezogen werden.

Dafür wird grundsätzlich neben einer verstärkten Hydratation des Zellkernes auch eine nukleäre Proteinvermehrung verantwortlich gemacht. In autoradiographischen Untersuchungen konnte nämlich gezeigt werden, daß der Umsatz markierter Aminosäuren der Größe des Zellkernes weitgehend parallel geht (12).

Auffällig ist, daß besonders in den Fällen nach alleiniger Thyreostatika-Applikation, d.h. ohne simultane TSH-supprimierende

Schilddrüsenhormon-Verabreichung, die Thyreozyten eine erhebliche DNS-Vermehrung zeigen (Fälle 1,2,5,8,11 in Abb.10a-d).

Bei kombinierter Thyreostatika-/Hormon-Therapie wird hingegen aus dem relativ flachen Verlauf der Regressionsgeraden eher die Tendenz einer alleinigen Kernvergrößerung bei im wesentlichen gleichbleibendem DNS-Gehalt sichtbar. Dies zeigt sich dementsprechend auch in den DNS-Verteilungskurven (Fälle 3,4,6,7,9,10 in Abb.10a-d).

Zwar läßt sich aufgrund der vorliegenden Befunde nicht entscheiden, worauf die Kernvergrößerung hier zurückzuführen ist, doch ist am ehesten an eine verstärkte Hydratation zu denken.

Unsere Untersuchungen zeigen also, daß Thyreozyten im Laufe einer thyreostatischen Behandlung ohne TSH-Suppression eher eine DNS-Vermehrung als Zeichen eines gesteigerten Wachstums aufweisen als Schilddrüsenepithelien nach Kombinationstherapie.

Dies läßt sich zusätzlich an den mittleren Mitosehäufigkeiten in den Kollektiven mit und ohne TSH-Suppression ablesen. Die Mitoserate in den Strumen mit TSH-supprimierender Therapie (Fälle 3,4,6,7,9,10) liegt um ca. 40% niedriger als in Fällen mit alleiniger Thyreostatika-Behandlung.

Aus den DNS-Messungen geht also hervor, daß offensichtlich ein wachstumstimulierender Effekt dann nicht oder in deutlich geringerem Maße zustandekommt, wenn die TSH-Ausschüttung mit Schilddrüsenhormonen supprimiert wird.

Diese Beobachtung gewinnt im Hinblick auf die Rolle der TSH-Stimulation in der Cancerogenese der Schilddrüse eine besondere Bedeutung.

Aus Tierversuchen ist lange bekannt, daß aufgrund langdauernder TSH-Stimulation Schilddrüsenkarzinome entstehen, wobei ihnen meist Hyperplasien oder Adenome vorausgehen (22).

Auch die Untersuchungsergebnisse beim Menschen deuten auf eine wesentliche Rolle des TSH hin. So ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung wesentlich, daß knapp ein Fünftel der in München aus einem Zeitraum von zehn Jahren operierten Schilddrüsenkarzinom-Patienten Jahre zuvor bereits wegen einer Struma benigna operiert und anschließend nicht TSH-supprimierend

behandelt worden war. Bei diesen Patienten war der Anteil der follikulären Carcinome mit 63% - gegenüber 45% in der Gesamtserie - deutlich erhöht (19,20).

Anscheinend führt die thyreostatische Therapie ohne TSH-supprimierende Hormongabe letztlich zu einer erhöhten TSH-Stimulation der Schilddrüse.

Wie die vorgelegten Untersuchungsergebnisse gezeigt haben, kommt es dabei zu einer gesteigerten Proliferation des Schilddrüsenepithels. Diese Befunde gewinnen somit vor dem Hintergrund der Beobachtungen im Tierexperiment und beim Menschen im Hinblick auf die Cancerisierung eine besondere Bedeutung. Die Befunde unterstreichen dabei die von Endokrinologen lange erhobene Forderung, bei thyreostatischer Therapie gleichzeitig die TSH-Ausschüttung durch entsprechende Schilddrüsenhormongaben zu drosseln (4,23,28).

5. Zusammenfassung

Zu der vorgelegten Untersuchung wurden insgesamt 102 Schilddrüsen-Operationspräparate herangezogen. An Paraffinschnitten und Ausstrichpräparaten von 50 blanden und 52 thyreostatisch behandelten Schilddrüsen wurden morphometrische und cytophotometrische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden die in der Literatur beschriebenen Schilddrüsenepithelalterationen nach Thyreostatika-Therapie objektiviert.

Durch karyometrische Untersuchungen an histologischen und cytologischen Präparaten wurde nach antithyreoidaler Therapie eine mittlere Kernflächen-Vergrößerung von 51 bzw. 49,9% gegenüber den jeweiligen Kontrollen nachgewiesen. Dabei zeigten sich erhebliche regionale Unterschiede in den histologischen Präparaten. In stärker alterierten Epithelabschnitten waren die Kerne um durchschnittlich 24% größer als in weniger auffälligen Arealen des gleichen Präparates.

Die Mitosehäufigkeit nahm nach Applikation von Thyreostatika von praktisch 0 ‰ bei den blanden Strumen auf durchschnittlich 1,6 ‰ in den vorbehandelten Schilddrüsen zu.

Durch Feulgen-cytophotometrische DNS-Bestimmungen an Follikel-epithelkernen von 8 blanden und 11 thyreostatisch behandelten Strumen wurde in 7 von 11 Fällen nach Thyreostatika eine DNS-Vermehrung nachgewiesen:

Vier Fälle zeigten einen normalen DNS-Gehalt. Bei drei Strumen wurde zusätzlich eine Tetraploidie festgestellt. Diese wird zusammen mit der erhöhten Mitosehäufigkeit als Ausdruck einer prämitotischen DNS-Reduplikation im Sinne einer verstärkten Proliferation gedeutet.

Die auffälligsten Befunde boten vier Strumen mit triploiden bzw. hyperdiploiden DNS-Verteilungen. Die biologische Wertigkeit dieser atypischen DNS-Werte, besonders auch im Hinblick auf eine mögliche beginnende maligne Entartung, wird diskutiert.

Die Analyse der Kernflächen und der DNS-Vermehrung und deren

gegenseitige Beziehung läßt in Abhängigkeit von der Art der thyreostatischen Therapie Unterschiede erkennen:

Die DNS-Vermehrung ist besonders deutlich nach alleiniger Thyreostatika-Applikation ohne TSH-supprimierende Schilddrüsenhormon-Gabe. Dagegen wird eine alleinige Kernvergrößerung ("funktionelles Kernödem") bei meist gleichbleibendem DNS-Gehalt beobachtet, wenn die TSH-Stimulation der Schilddrüse durch simultane Hormongabe unterdrückt wird.

Damit läßt sich nachweisen, daß die mit einer gesteigerten Follikelepithel-Proliferation einhergehende DNS-Vermehrung bei Thyreostatika-Therapie sich durch gleichzeitige Schilddrüsenhormon-Applikation weitgehend verhindern läßt.

Diese auch im Hinblick auf die Cancerogenese der Schilddrüse wichtige Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der von Endokrinologen lange erhobenen Forderung, bei thyreostatischer Therapie die TSH-Ausschüttung durch Applikation von Schilddrüsenhormonen zu drosseln.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Atkin, N.B.: Desoxyribonucleic acid in human tumours as measured by microspectrophotometry of Feulgen stain: A comparison of tumours arising at different sites. Brit. J. Cancer 10, 769-786 (1956).
- 2) Böhm, N.: Einfluß der Fixierung und der Säurekonzentration auf die Feulgen-Hydrolyse bei 28° C . Histochemie 14, 201-211 (1968).
- 3) Böhm, N., W. Sandritter: DNA in Human Tumours: A Cytophotometric Study. Current Topics in Pathology Vol. 60, 151-219 (1975), Springer Verlag 1975.
- 4) Börner, W.: Diagnostik und Therapie von Hyperthyreose und endokriner Ophthalmopathie. Therapiewoche 27, 4694-4711 (1977).
- 5) Cavalli-Sforza, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1969.
- 6) Dörmer, P., K. Pachmann und B. Lau: Successive Evaluation of Multiple Parameters in Individual Cells: The SEMPIC Photometric System. (In Druck: Histochemistry 58, 1979).
- 7) Droese, M., A. Schauer, D. Emrich: Punktionscytologie der Schilddrüse. Deutsches Ärzteblatt 26, 1739-1744 (1976).
- 8) Fautrez, J.: Correlation between DNS-content and volume of individual nuclei in different tissues of the rat. Nature (Lond.) 178, 548-549 (1956).
- 9) Feulgen, R. und H. Rosenbeck: Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nukleinsäure vom Typus der Thymonukleinsäure und die darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. Hoppe Seylers Z. physiol. Chemie 135, 203-248 (1924).
- 10) Gerdes, H.: Was ist gesichert in der Therapie der Hyperthyreose? Internist 16, 557-565 (1975).

- 11) Gerteis, W.: Über den Bau- und Wachstumsplan der menschlichen Schilddrüse nach Thiouracilbehandlung. Beitr. path. Anatomie 112, 421-444 (1952).
- 12) Grundmann, E. und H.J. Seidel: Die Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms bei der Ratte unter Thiouracil und 2-Acetaminofluoren. Beitr. pathol. Anat. 132, 188-219 (1965).
- 13) Haemmerli, Gisela: Zytophotometrische und zytogenetische Untersuchungen an knotigen Veränderungen der menschlichen Schilddrüse. Schweiz. med. Wschr. 100, 633-641 (1970).
- 14) Hedinger, Chr.: Die pathologische Anatomie von Schilddrüsenerkrankungen. Therapiewoche 28, 9837-9844 (1978).
- 15) Kracht, J.: Geschwulstartige Anpassungshyperplasien der Schilddrüse im Tierexperiment. Verh. Dtsch. Ges. Path. 38, 372-377 (1955).
- 16) Kuschinsky, G. und H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, Thieme-Verlag, 8. Auflage 1978.
- 17) Lederer, B., G. Weiser, G. Leitner: Das onkocytäre Adenom der Schilddrüse im Endemiegebiet. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 280-282 (1977).
- 18) Leidl, E. und G. Alber: Rationelle Schilddrüsen-Diagnostik: Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik. Fortschritte der Medizin 95, 917-922 (1977).
- 19) Löhrs, U.: Die pathologische Anatomie der Struma maligna. Chirurg 47, 413-421 (1976).
- 20) Löhrs, U., W. Permanetter, F. Spelzberg, M. Beitingen: Untersuchung zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Schilddrüsenkarzinom-Formen in einem Struma-Endemiegebiet. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 268-274 (1977).

- 21) Mikuz, G., F. Hofstädter, B. Schwarzmüller: Untersuchungen an "falsch" und "richtig positiven" zytologischen Präparaten von Feinnadel-Schilddrüsenpunktaten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 290-294 (1977).
- 22) Noeske, K.: Diskrepanzen von Feulgen- Wert und DNS-Gehalt.
Histochemie 20, 322-327 (1969).
- 23) Oberdisse, K.: Die Behandlung der Hyperthyreose.
Der Internist 8, 305-311 (1963).
- 24) Roels, H.: "Metabolic" DNA: A Cytochemical Study.
Int. Rev. Cytol. 19, 1-34 (1966).
- 25) Schauer, A., E. Kunze und B. Matzner: Pseudocarcinomatöse Schilddrüsen-Veränderungen nach thyreostatischer Therapie.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 56, 369-376 (1972).
- 26) Thomas, C., R. Bollmann, K. Christov: Pathogenese und Morphologie der Schilddrüsentumoren bei der Ratte.
Handbuch der allg. Pathologie Bd. VI/7, 769-837 (1975).
- 27) Wildmeister, W., F.A. Horster: Die Bedeutung der Aspirationspunktion für die Frühdiagnose des Schilddrüsenkarzinoms.
Therapiewoche 28, 986-990 (1978).
- 28) Wildmeister, W., H.L. Krüskemper: Die konservative Therapie der dekompensierten diffusen Hyperthyreose.
Therapiewoche 6, 552-564 (1975).

Lebenslauf

Am 30. März 1948 wurde ich, Peter Damm, als erster Sohn des Landwirtes Folkert Damm und seiner Ehefrau Friederike, geb. Janssen, in Norden, Ostfriesland, geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1955 bis 1959 in Wirdum, Kreis Norden; anschließend trat ich in das Gymnasium für Jungen (humanistischer Zweig) in Emden/Ostfriesland ein, wo ich im Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend leistete ich vom Juli 1967 bis Dezember 1968 meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 1969 nahm ich an der Ludwig Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin auf.

Das Staatsexamen absolvierte ich im Dezember 1975.

Als Medizinalassistent betätigte ich mich insgesamt ein Jahr lang an der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankheiten in Höhenried (Direktor Prof. Dr. M. Halhuber) sowie an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wolfratshausen (Chefarzt Dr. G. Kuetsgens).

Vom 1.4.1977 bis 31.9.1978 war ich als wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. med. M. Eder) beschäftigt.

In dieser Zeit führte ich die Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation durch.

An dieser Stelle danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Dörmer für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an einem Cytophotometer des Institutes für Hämatologie der GSF sowie für die großzügige Unterstützung bei den Messungen.

Frau Prof. Dr. C. R. Pickardt, II. Med. Universitätsklinik Innenstadt, gilt mein Dank für die Überlassung der Patientenkartei, Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Spelsberg, Chirurgische Universitätsklinik, für die Beschaffung von Operationspräparaten.

Herrn Dr. A. Arnoldi, Physiker, danke ich für seine großzügige Hilfe bei den Computer-Auswertungen, Frau D. Isaak und Frä. B. Rhomberg für die vorzügliche technische Unterstützung im Labor.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Udo Löhrs, der mir stets großes Verständnis entgegenbrachte und immer mit Rat und Tat beistand.

